

УНИВЕРЗИТЕТ “ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ” - ШТИП
ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ - СПЕЦИЈАЛИСТИЧКИ СТУДИИ



НИНА КНАГГС

**„ЕПИДЕМИОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА ТЕТАНУСОТ ВО
СКОПСКИОТ РЕГИОН, ВО ПЕРИОДОТ 2001 – 2016 ГОДИНА
– ИМУНОПРОФИЛАКСА НА ТЕТАНУС“**

-СПЕЦИЈАЛИСТИЧКИ ТРУД-

Штип, јули 2018

Комисија за оценка и одбрана:

Претседател: Проф. д-р Татјана Рушковска

Член: Проф. д-р Гордана Панова

Член и ментор: Проф. д-р Ѓорѓи Шуманов

Благодарност

Најголема благодарност и почит би сакала да изразам до менторот на мојот специјалистички труд – Проф. Др – Ѓорѓи Шуманов, за неговата несебична, морална, стручна и професионална посветеност за изработка на овој труд, за укажаните совети, помош, поука и сугестии во текот на изработката.

Можноста да работам под негово менторство ми претставуваше особена чест и задоволство.

Би сакала да се заблагодарам и на останатите професори од факултетот за медицински науки во склоп на Универзитетот Гоце Делчев – Штип за знаењето кое ми го пренесоа и за доприносот во моето понатамошно професионално усовршување.

Благодарност до вработените во Институтот за јавно здравје и вработените на Клиниката за Инфективни болести и Фебрилни состојби во Скопје за овозможување при добивање податоци за изработка на мојот труд. Исто така се заблагодарувам на моите колеги од Средно Медицинско Училиште – Скопје, моите ученици. Благодарност изразувам и до моите пријатели и фамилија кои веруваа во мене и во континуитет ме поддржуваа во изработката на трудот и во надградувањето на моето образование.

Треба да им се заблагодарам на многу луѓе бидејќи ни едно научно истражување не е индивидуално. Бев инспирирана, поттикната и поддржана од страна на сите оние кои веруваа во мене и во мојата амбиција и работа.

Благодарност до сите вас!

**ЕПИДЕМИОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА ТЕТАНУСОТ ВО СКОПСКИОТ
РЕГИОН, ВО ПЕРИОДОТ 2001 - 2016 ГОДИНА
- ИМУНОПРОФИЛАКСА НА ТЕТАНУС**

Апстракт: Тетанусот во Република Македонија веќе не представува епидемиолошки проблем во однос на инциденцијата, за што најмногу допринесе задолжителната имунизација, особено вакцинацијата, која во Република Македонија се применува од 1952 година.

Цел на трудот: Главната цел на трудот е по направеното истражување, на основа релевантни податоци да се изврши анализа на спроведената задолжителна **имунопрофилактика на тетанусот во скопскиот регион**. За постигнување на оваа цел да се направи споредбена анализа на реализацијата на задолжителната вакцинација и на постекспозиционата имунопрофилактика на тетаничните инфекции во скопскиот регион во периодот од 2011 до 2016 година. Како посебна цел е анализа на евидентираниите проблеми на спроведување на задолжителна имунизација и предлагање мерки за подобрување на состојбата во врска со имунизацијата.

Материјал и методи: Во реализација на поставената цел е применет дескриптивниот епидемиолошки метод, со статистичка обработка и анализа на податоците. Направено е ретроспективно истражување за спроведувањето на имунизацијата во скопскиот регион и во Р. Македонија, во периодот од 2001 до 2017 година. Податоците се собрани од: годишните извештаи за вакцинирани деца по календар на вакцинации доставени до Институтот за јавно здравје на Република Македонија, Центарот за Јавно здравје-Скопје и од протоколот за извршена вакцинација на лица експонирани на тетанична инфекција од ЈЗУ Инфективна клиника-Скопје. Добиените податоци се обработени статистички и прикажани се табеларно и графички.

Резултати: Во анализираниот периодот во скопскиот регион, просечниот опфат со примарната ДиТеПер вакцинација, со три дози вакцина е понизок во споредба со истиот опфат за Република Македонија (93,3:95,3) и се движи од 85,1% во 2015 год. до 99,3 во 2013 год.

Од 2012 до 2016 година евидентираниот број на посекспозиционата имунопрофилактика постојано се зголемува. Во 2012 година се евидентирани вкупно 2014 повредени лица кај кои е извршена антитетанична

имунопрофилакса, а во 2016 нивниот број е зголемен на 3760,што претставува зголемување за 86,7% .

Заклучок: Тетанусот е постојано актуелно заболување. Денес тетанусот не претставува епидемиолошки проблем за Република Македонија од аспект на морбидитетот, но имунопрофилаксата останува актуелна и треба континуирано да се спроведува и унапредува.

Клучни зборови: имунизација, програма, инфекција, зооноза

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF TETANUS IN THE SKOPJE REGION, IN THE PERIOD 2001 - 2016 - IMUNOPROPHYLAXY OF THE TETANUS

Abstract: Tetanus in the Republic of Macedonia no presents an epidemiological problem with regard to the incidence, for which the obligatory immunization, has been largely contributed in particular the vaccination, which has been applied in the Republic of Macedonia since 1952.

Purpose of the paper: The main goal of the labor is after the done research, on the basis of relevant data to analyze the conducted mandatory immune prophylaxis of tetanus in the Skopje region. In order to achieve this goal, a comparative analysis of the implementation of mandatory vaccination and postexposure immunoprophylaxis of tetanus infections in the Skopje region in the period from 2011 to 2016 should be made. Based on these analyzes, the proposed measures for maintenance and improvement of immunization are carried.

Material and methods: In the realization of the set goal, the descriptive epidemiological method is applied, with statistical processing and data analysis. A retrospective research was conducted on the implementation of immunization in the Skopje region and in the Republic of Macedonia, in the period from 2001 to 2017. The data are collected from: the annual reports for vaccinated children by the calendar of vaccinations submitted to the Institute for Public Health of the Republic of Macedonia, the Center for Public Health-Skopje and the protocol for the vaccination of persons exposed a tetanus infection, from PHI Infectious Clinic-Skopje. The obtained data are processed statistically and are displayed in tabular and graphic form.

Results: In the analyzed period in the Skopje region, the average coverage with the primary DiTePer vaccination, with three doses of vaccine is lower compared to the same coverage for the Republic of Macedonia (93.3: 95.3) and ranges from 85.1% in 2015. to 99.3 in 2013. From 2012 to 2016, the registered number of post-occupational immune prophylaxis is constantly increasing. In 2012, a total of 2014 injuries were registered in which antithetical immunoprophylaxis was performed, and in 2016 their number increased to 3760, an increase of 86.7%.

Conclusion: Tetanus is an ongoing disease. Today tetanus is not an epidemiological problem for the Republic of Macedonia, but immunoprophylaxis remains current and should be continuously implemented and promoted.

Key words: imunisation, program, infection, zoonosis

СОДРЖИНА

1.	Вовед.....	9
1.1	.Историјат.....	9
1.2	.Етиологија.....	10
1.3	.Патогенеза	12
1.4	. Дијагноза.....	14
1.5	.Клиничка слика.....	14
1.5.1.	Форми на тетанус.....	16
1.5.2.	Компликации.....	19
1.6	.Терапија	19
1.7	.Имунитет кон тетанус	24
1.7.1.	Стекнување на имунитет кон тетанус	24
1.7.1. а)	Вакцини	25
1.7.1.б)	Антитетанусни серуми.....	26
1.7.2.	Поствакцинални реакции	27
1.8.	Мерки на превенција и сузбивање	27
2.	Цел на истражувањето.....	32
3.	Методи на истражувачката работа.....	33
4.	Резултати.....	34
5.	Дискусија.....	52
6.	Заклучок	54
7.	Користена литература	55

1. ВОВЕД

Тетанусот (синоними: тетанус, столбњак, лош грч) е акутно инфективно заболување од бактериска природа кое припаѓа на групата зоонози. Се карактеризира со болни и неконтролирани тонично-клонични грчеви на мускулатурата и има висок леталитет. Тетанусот е постојано актуелно заболување. Посебниот интерес за него произлегува од убиквитарноста на причинителот, тешкиот тек и високиот леталитет на болеста (Angelov, 1994; Hernandez, 1995).

За време на војните во минатото, ова заболување постојано ги погодувало завојуваните страни. Така, уште за време на Наполеоновите војни било честа болест на ранетите војници (Arsiќ, 1969).

Задолжителната имунизација против тетанус придонесе за рапидно намалување на неговата инциденца во земјите каде што таа се применува (126). Така во Европа, САД и во други земји со развиена здравствена служба тетанусот е пред целосна елиминација (Bardenheir, 1998). Во овие земји се регистрираат само спорадични случаи и тоа кај постарите возрасни групи на населението. Тетанусот претставува континуиран проблем за неразвиените земји во светот, особено неонаталниот тетанус (НТ), како најзначаен причинител на неонаталната смртност. Поради неразвиената здравствена служба во земјите со највисок морбидитет и морталитет од тетанус, податоците за болеста не се точни, заради што националните извештаи не ја прикажуваат вистинската состојба на ова заболување (Bardenheir, 1998).

За подобрување и надминување на оваа состојба активно се залага и Светската здравствена организација (СЗО) преку програмата за глобална елиминација на НТ.

Според процената на експертите на СЗО досега се постигнати забележителни резултати во таа насока, а реализацијата на поставената цел, глобална елиминација на НТ, е планирана за 2005 година.

1.1. Историјат

Тетанусот е стара болест. Првите описи на болеста се откриени во Кеопсовата пирамида (2600 год. пр. н. е.). Болеста кај луѓето прв ја опишал Хипократ како генерализирана и локализирана форма на заболувањето. Во времето кога не бил познат вистинскиот причинител на болеста, разните форми на болеста биле опишувани како траматски тетанус, ревматски тетанус, тетанус кој според нив настанал од страв и идиопатски тетанус, за кој не ја знаеле причината. Причинителот е откриен од Monastirski (1883 год.). Во 1884 година, Nicolair дека ако се инокулира земја на лабораториски животни, во голем број случаи се добива заболување слично како кај луѓето. Идната година Rosenbach забележал слични бацили кај хуманиот тетанус и успеал со нив да предизвика заболување кај животни. Kitasato (1889) дал целосно разјаснување на улогата на тетанусниот бацил, успеал да го изолира во чиста култура. Faber во 1890 год. прв го открива тетанусниот токсин, а во неговото проучување се истакнале: Faber и Kitasato. Антитетанусниот антитоксин го откриле Roux и Nocard (1893 год.) и со продукција на антитоксин од коњски серум, следните години ја овозможиле превенцијата на тетанусот. Проблемот на активната имунопрофилакса е решен дури кога Ramon го открил анатоксинот во 1924 година. Тој работел и на неговата употреба за вакцинирање на луѓето, а во 1927 година започнал да ја применува оваа вакцина.

1.2. Етиологија

Clostridium tetani спаѓа во Genus *Clostridium* species II (Buzing, 1990). Тоа се грам позитивни бацили, широки 0,5-1,1, а долги 2,4-5 микрони. Подвижни се и имаат перитрахеални флагели. Карактеристични се по сферичните спори, сместени на крајот на бактеријата така што личат на фосфорно зрно од кибрит. Тетанусните бацили не создаваат капсули. Припаѓаат на групата анаеробни бактерии кои се многу чувствителни на кислород. Колониите им се со неправилна форма и со испресечени рабови. Во длабок агар колониите личат на снегулки од памук, додека на цврсти подлоги се сплескани и просирни. На крвен агар, околу колониите се создава мала зона на хемолиза. Тоа е протеолитична бактерија која во својот метаболизам не употребува јаглени хидрати. Расте на многу цврсти и течни бактериски подлоги во анаеробни услови. Оптималната температура на растење е 35°C - 37°C (Carminos, 1993; Mravunac, 1997).

Вегетативните форми на тетанусниот бацил, во организмот на човекот и животните, како и во бактериските подлоги во кои расте, продуцираат тиксин. Тетанусниот токсин е чист протеин, кој е составен од две компоненти: тетанолизин и тетаноспазмин. Тетанолизинот има афинитет кон еритроцитите, ги лизира и овозможува натамошно навлегување на тетаноспазминот во организмот. Тетаноспазминот е невротоксин кој спаѓа во групата на силни бактериски токсини, со силно невротропно дејство. Од неговото дејствување зависат сите клинички симптоми кои се јавуваат кај тетанусот. Сепак, ова заболување не може да се вброи во токсикози затоа што неопходен услов за заболување од тетанус е размножувањето во раната на вегетативните форми на бацилот кои го излучуваат токсинот. Докажано е дека тетанусните бацили можат да се размножуваат во крвта и во другите органи, што ја потврдува инфективната природа на болеста. Тетаноспазминот, под дејство на температура од 40°C се трансформира во анатоксин (токсоид) кој ги губи токсичните, а ги задржува имуногените својства (Gardner, 2001).

Покрај способноста да излучува егзотоксин, тетанусниот бацил има два соматски О антигени, од кои едниот е специфичен за видот, а другиот е општ за типовите II, IV и IX. Врз основа на флагеларниот антиген, Цлостридиум тетани е поделен на 10 серотипови. Оваа поделба нема поголемо значење, затоа што сите серотипови го излучуваат тетанусниот невротоксин. Според токсичноста овој токсин може само да се спореди со токсинот кој го излучува бацилот на ботулинусот. Тетанусниот токсин е термолабилен и на температура од 60°C се разорува. Чувствителен е и на желудочниот сок кој брзо го инактивира. Заради тоа инфекцијата не може да настане по алиментарен пат (Mazogra 2003).

Тетанусниот бацил во вегетативна форма е слабо отпорен на висока температура, а отпорен е на ниска температура. Така, температура од 80°C го уништува за 30 минути, а долго време може да поднесе температура под 60°C. Чувствителен е на сите дезинфекциони средства како: раствор на фенол, формалин и на хлорни препарати кои брзо го уништуваат. Неговите спори се отпорни на дејство на сите хемиски и физички фактори, кои во надворешни услови, во почва, можат да издржат околу 10 години. Во вода што врие тие можат да преживеат еден час, а во автоклав при температура од 115°C угинуваат по 30 минути.

1.3. ПАТОГЕНЕЗА

Тетанусните спори се внесуваат во организмот преку разни видови на рани. За преобразбата на спорите во вегетативни форми неопходни се анаеробни услови и некроза на ткивата, а фаворизирачки дејствува придружната бактериска флора и разновидни страни тела во раната (Angelov, 1994; Okoromah, 2003). Во раната се излучуваат два егзотоксини:

- **тетанолизин**, кој е хемолитичен, кардиотоксичен и некротоксичен;

- **тетаноспазмин**, одговорен за тетаничниот синдром. Тој е изразито неуротропен. Најчесто се распространува долж нервните влакна до ЦНС, а како споредни патишта се сметаат крвниот и лимфниот пат. Специфичното дејство на егзотоксинот се манифестира, пред сè, на предните корени на грбетниот мозок и ретикуларната формација на големиот мозок. Тој ја нарушува функцијата на невромускулните синапси. Специфичното дејство на тетаноспазминот врз синапсите се должи на инхибирањето на ацетилхолинестеразата во мотоневроните, со што во нив се повишува ацетилхолинот, кој ги засилува еферентните импулси ((Angelov, 1994; Okoromah, 2003).), што резултира со карактеристична ригидност и анархична спастичност на мускулатурата.

1.3.1 Тек на епидемискиот процес

Осетливоста спрема тетанусот е општа. Иако во дигестивниот тракт на човекот се присутни клостридиумите на тетанус, не се создава имунитет. По прележувањето на болеста, вообичаено не се создава имунитет, а доколку се создаде, тој е краткотраен.

Болеста се јавува спорадично. Во војните во минатото познати се епидемиски јавувања на ова заболување заради масовните ранувања кај војските кои не биле заштитени со вакцина или серум.

Тетанусот се јавува во текот на целата година, а тоа посебно се однесува на неонаталниот тетанус. Посттрауматскиот тетанус покажува осцилации со почесто јавување во потоплите месеци од годината. Ова е поради поголемата експонираност на луѓето во овие месеци од годината поради некои активности. Во последните дваесетина години тетанусот во Република Македонија не

покажува некои значајни сезонски осцилации бидејќи поголемиот број на случаите припаѓаат на неонаталниот тетанус.

1.3.2 Механизам и патишта на пренесување

Механизам и пат на пренесување на тетанусот е контактниот, а инфекцијата се остварува преку ледирана кожа со индиректен контакт. Сите повреди каде доаѓа и до најмало оштетување на кожата создаваат можност за инфицирање. Посебно се значајни длабоките и убодни повреди, каде се создаваат анаеробни услови потребни за развој на тетаногените спори. Се смета дека повредите каде што настанува голема деструкција на ткивото имаат поголемо значење, меѓутоа тетанус се јавува и кај мали незабележливи и занемарливи повреди. Бидејќи спорите на тетанусот се наоѓаат секаде во околината, инфекцијата може да настане секаде. Секако дека поголем ризик имаат повредите каде доаѓа контаминација со земја. Такви се, на пример, повреди во воени услови, потоа убодни повреди со клинец, жица, трн и сл. Инфицирање може да настане и при каснување од животни. Се спомнува можност од појава на тетанус по перфорација на цревата (автоинфекција), како и при некои интервенции, особено во гинекологијата (криминални абортуси). Тетанус кај новороденчиња настанува при пресечување на папочната врвца со нестерилни инструменти (нож, ножици или поради некои уверувања со срд или секира).



Слика 1. Начини на пренос на бактеријата *Clostridium tetani* – Ways of transfer of bacteria *Clostridium tetani*

1.4. ДИЈАГНОЗА

Дијагнозата на тетанусот се поставува врз основа на клиничката слика, епидемиолошката анкета, микробиолошките и серолошките анализи. Поставувањето на дијагнозата кај типичните случаи на тетанус не е тешко. Карактеристичните симптоми во корелација со податоците за тетаногена повреда од епидемиолошката анкета, со голема веројатност зборуваат во прилог на тетанусно заболување (McKeever, 2004).

За микробиолошка анализа најчесто се користат некротични ткива, гној и туѓи тела од рана, вагинален секрет во случај на пуерперален тетанус и слично. Од овие материјали, за докажување на тетанусниот токсин се прави биолошки опит, а за изолација на предизвикувачот на болеста се засејуваат хранливи подлоги кои се култивираат во анаеробни услови. На изолираните чисти култури се испитува токсичноста, а воедно се прават препарати и се бојат по грам. Некои автори од Индија за дијагноза на тетанусот го препорачуваат т.н. шпатула тест (Apte, 1995). Тие го испитувале овој тест на 400 пациенти сомнителни на тетанус во Бомбај, Индија. Тестот бил високо специфичен. Позитивен бил кај 359 или 89,8% од испитаниците. Се манифестирал со рефлексен спазам на масетерите и грч на задната фарингеална ресица.

Во **диференцијално дијагностички** поглед, тетанусот е сличен со заболувањата кои се проследени со тризмус (Castelo, 2000):

- заболувања со локален тризмус (тризмусот е унилатерален): инфекции (апцеси, флегмона, ангини, темпоро-мандибуларни артрити, стоматити);
- генерализирани заболувања: интоксикации (невролептици, стрихнин), инфекции (менингоенцефалити, септикемија), хистерии и паркинсон.

1.5. КЛИНИЧКА СЛИКА И ТЕК НА БОЛЕСТА

Заболувањето од тетанусот е болест која почнува акутно, најчесто, по период на инкубација од 7 до 10 дена. Траењето на инкубацијата е во зависност од местото и тежината на повредата. Најкратката инкубација изнесува два дена, а најдолгата и по неколку месеци. Периодот на инкубација е пократок кај повредите на главата и вратот отколку кај повредите на градниот кош и на

екстремитетите. Превентивното давање на имун серум ја продолжува инкубацијата. Во Првата светска војна, во 1914 година, кај заболените војници во британската армија периодот на инкубација просечно траел 11, 8 дена, а во 1918 година, поради давањето на имун антитетанусен серум, се продолжил и траел 50 дена (Sokolovski, 1999).

Кај некои болни можат да се појават продромални симптоми како: општа слабост, вкочанетост, раздразливост, губење на апетитот, тешкотии при џвакањето и голтањето на храната. Ран знак на болеста е тризмусот, кој настанува заради зголемениот тонус на масикаторната мускулатура (Ivanovski, 2012). Болниот тешко ја отвара устата, а кај потешките форми на болеста воопшто не може да ја отвори (феномен на заклучена вилица). Како последица на зголемениот тонус на мимичната мускулатура на лицето која е затегната, јаболчниците се нагласени, кружните мускули околу устата стегнати, челото набрчкано, па се добива впечаток дека болниот иронично се насмевнува (рисус сардоницус). Кај генерализираната форма на тетанусот доаѓа до зголемена ригидност на мускулатурата, а во ригидноста се вклучени и мускулните групи распоредени асцендентно и десцендентно од повредата. Покрај зголемениот тонус на мускулатурата што е последица на тонични грчеви, се појавуваат и краткотрајни клонични грчеви, кои почнуваат спонтано или при најмали надразнувања. Поради грчот на дијафрагмата и на помошната дишна мускулатура, дишењето на болниот станува површно и повремено запира, вилиците се стегнуваат, а доаѓа и до ларингоспазам. По кратко време спазмот на мускулатурата попушта, болниот е испотен и почнува повторно да дише. Кај тешките случаи, клоничните грчеви се чести и можат да бидат провоцирани од различни фактори како: бука, светло и допир. Може да се случи за време на еден таков напад да настапи смрт од асфиксија или попуштање на срцевата мускулатура.

Тетанусот кај новородените деца почнува најчесто 4 до 12 дена по раѓањето, поради инфекција на папочната рана и има тешка прогноза. Тризмусот кај новороденото дете е прв знак на заболувањето. Вилиците на детето се стегнати и затоа не може да цица. Грбниот опистотонус е јако изразен, а дишењето е отежнато. Температурата е повисока од 40° C, а карактеристични се млитавост на мускулатурата, цијаноза, брадикардија и влошување на вкупната

состојба. Смртта настапува по еден до два дена. Најчести причини за смртта се: дехидратација, пневмонија или пулмонална хеморагија. Смртноста е висока и во современи услови на лекување и болничка нега ((Ivanovski, 2012).

Критериуми за лоша **прогноза** се: екстремна возраст (новороденчиња и стари лица), кратка инкубација (< 7 дена), брза генерализација на симптомите (< 2 дена), температура > 38,4°C и пулс > 120 /мин. (кај возрасни), генерализирани форми. При поволни услови, комплетното оздравување е за 4 недели.

Леталитетот е висок и во зависност од развиеноста на здравствената служба на земјата, се движи од 20% до 50% (84, 224).

1.5.1. Форми на тетанус

Генерализиран тетанус - Болеста започнува со грчеви на масикаторните мускули кои поради стегање на вилиците оневозможуваат голтање и зборување. Потоа грчот се проширува кон мимичната мускулатура и мускулите на вратот при што доаѓа до fascies tetanica. Во оваа состојба пациентот е со набрано чело, раширени ноздри, очи кои изгледаат како да се насмевнуваат т.е. циничен насмев-risus sardonicus. Хипертонусот ја извива целата вратна мускулатура па настанува opisthotonus cervicalis која потоа се проширува и кон рбетот-opisthotonus toracolumbalis (сл.9). Накрајот целиот труп е извиен во форма на лак и болниот е потпрен на гравата и на петиците-opisthotonus totalis со раце свиени во лак приближени кон телото. Хипертонусот на мускулатурата на градите и абдоменот придонесуваат болните да изгледаат како да се во оклоп. Дишењето е нарушено станува инсуфуциентно, пациентите се субфебрилни, исплашени, тахикардични со забрзан пулс, лабилна тензија, облеани во под и чувство на жед. Пациентот е тотално неподвижен, преплашен додека пак подвижни им се само очите.



Слика 2. Генерализиран тетанус – Generalised tetanus

Генерализиран тетанус со пароксизми - Пароксизмите се манифестираат со тонично клонични рефлекторни спазми (сл. 10), односно краткотрајни конвулзивни грчеви на целата напречно-пругаста мускулатура. Како резултат од грчевите опистотонусот, хипертонусот, вилиците и ларингсот уште повеќе се стегаат и може да настастане ларингоспазам кој се резултира во кратко, поршно дишење па се до негово отсуство. Овие спазми се јавуваат под дејство на некоја дразба како што е: допир, говор, шум или проев. Причина за смртта се акутната респираторна инфекција, хипоксија и нивното дејство врз ЦНС и срцевата мускулатура (Ivanovski, 2012)..



Слика 3. Тонично клонични грчеви – Tonic clonic spazams

Локален тетанус - Овој облик настанува кај лица кои имаат делумен имунитет и имаат стекната тетаногена повреда на екстремитетите и е најтежок за дијагностицирање. Клинички се манифестира со тоничен грч на екстремитетот без генерализација на болеста и пароксизми. Болеста завршува по 10-15 дена со целосно излекување.

Цефаличен тетанус - Се манифестира при повреди на главата или лицето и се јавуваат издвоени или заеднички парализи на моторните гранки на кранијалните нерви, најчесто на n. facialis. сл.11).



Слика 4. Цефаличен тетанус – Facial tetanus

Неонатален тетанус - Неонаталниот тетанус настапува при сечење на папочната вевца со нестерилни предмети како што се: нестерилен нож, ножици, срд, нестерилен скалпел. По кратката инкубација од 4-7 дена започнува со грч на мастикаторните мускули што доведува до отежнато или пак оневозможено цицање и отварање на устата. Понатаму продолжува со грч на мускулатурата на трупот и екстремитетите чии пароксизми бргу доведуваат до диспнеа, цијаноза и апноични кризи (сл.12). Леталитетот при овој облик е доста висок и изнесува до 70%. Поретко може да има полесна клиничка слика и да заврши со излекување.

Tetanus Disease



Слика 5. Неонатален тетанус – Neonatal tetanus

Гинеколошки тетанус - Гинеколошкиот тетанус се јавува при нестручен, илегален абуртус (сл. 13) или породување и се манифестира со: хиперпирексија, ларингоспаза, тахикардија, тахипнеа, варијабилна и ниска тензија, склоност кон кардиовакуларен колапс, перкутана форма на тетанус со висока стапка на смртност.

1.5.2. Компликации

Респираторни компликации - Се манифестираат во форма на хиперсекреција на секрет во дишните патишта и стаза на истиот поради не можност од искашлување. Понатаму од оваа состојба може да се влоши во: ателектаза, бронхит, невмонија, бронхонеумонија, пневмонитис со пневмонален едем.

Кардиоваскуларни компликации - Кардиоваскуларните компликации што можат cardiac arrest да се развијат при тетанус се токсичен миокардит, згрутчување на крвта во големите и малите крвни садови, кардиоваскуларен колапс и

Механички компликации - Настануваат поради тоничниот грч и спазам на мускулатурата и се манифестираат во вид на фрактури на коските особено на рбетните пршлени, ребрата, забите, зглобовите, менување на обликот на некои коски и целосно нарушување на мобилноста, каснување на јазикот, руптура на мускулатурата особено одвојување на мускулатурата од рбетот па се до целосно нарушување на нервната спроводност на одредени делови од телото.

Метаболички компликации - Се манифестира со одраз на: хипоксија, хиперкапнија, електролитниот дисбаланс, катаболизмот, потењето кое често доведуваат до респираторна и метаболична ацидоза.

1.6. ТЕРАПИЈА

Терапијата се прилагодува за секој болен посебно, а зависи од текот на болеста. Со терапијата се настојува да не дојде до смрт, да се намалат компликациите и да се олеснат страдањата на болниот од тетанус. Цели на терапијата се: да го неутрализира неврзаниот егзотоксин, да го намали спазамот

и да изврши корекција на метаболизмот и респираторната инсуфициенција (Ivanovski, 2012). Кај овие болни современиот тераписки протокол предвидува: антибиотици во големи дози; серотерапија: хуман тетанусен Иг (Тетабулин), 500 ИЕ; симптоматска терапија: седативи и миорелаксанти.

Антибиотиците се применуваат во големи дози за да ја спречат прогресијата на болеста и компликациите кои можат да ги предизвикаат други бактерии. Најадекватни се пеницилинските препарати (пеницилин Г), кои се даваат во големи дози, во текот на една недела.

Заради тежината на болеста, појавата на акутната респираторна инсуфициенција во тежок облик и често неповолниот краен исход од лекувањето, постојат повеќе особености во третманот и негата кои се спроведуваат спрема болниот од приемот до напуштањето на центарот за респираторна реанимација каде се лекуваат болните од тетанус. Кај тешките форми на болеста исходот ќе зависи, меѓу другото, и од одржувањето на дишењето, превенирањето на акутни асфиксии и од тоа дали во текот на терапијата се даваат миорелаксанти (кураре), при што смртноста кај возрасните се снижува за 10% (Topley and Wilsons, 1990). Составен дел на третманот е превенција и лечење на декубитуси, антикоагулантна терапија и друго по потреба.



Слика 6. Третман на пациент – Patient treatment

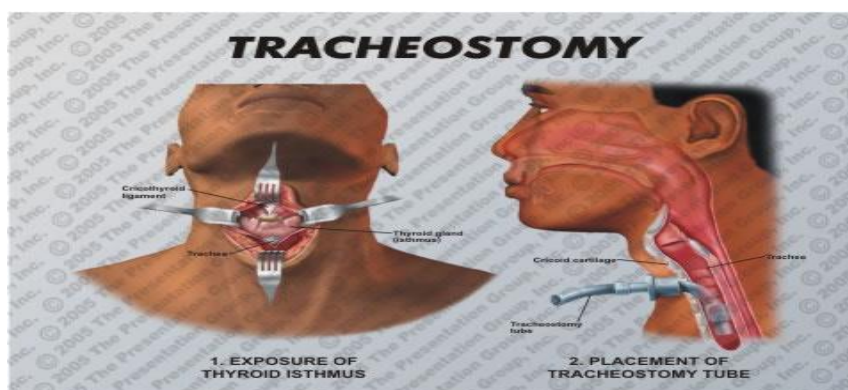
Прием за респираторно загрозен болен од тетанус - Болните веднаш по доаѓањето се сместуваат во кревет со заштитени страници (или подвижен кревет) и се внесува во собата за интензивно лекување во центарот за респираторна реанимација. Со обзир дека тоа се најчесто болни кои доаѓаат од

други заразни одделенија, санитарна обработка не е потребна, или се врши нахнадно штом болниот излезе од животна опасност. Со самиот прием, медицинската сестра која работи во центарот треба да биде обучена самата да започне со припрема и извршување на одредени постапки кај болниот како што се аспирација на секрет од дишните патишта, ставање на болниот во дренажна положба, давање на кислород и други. Кај болниот веднаш се отвара температурна и шок листа.

Нега на респираторно загрозен од тетанус - Една од најважните задачи на медицинската сестра во овој оддел е постојаната опсервација на болните. Сестрата треба да е рутинирана и навремено да ги препознае субјективните и објективните симптоми на респираторната инсуфициенција.

Таа треба постојано да го прати актот на дишење кај болниот, бројот на респирации, ритмичноста, симетричноста и покретливоста на градниот кош. Сестрата мора брзо да ги забележи појавата, интензитетот и фреквенцијата на тоничките и пароксизмалните грчеви.

Пратењето на виталните знаци (крвен притисок, пулс и температура) треба да биде континуирано, а манжетната за апаратот за мерење на крвниот притисок да е постојано поставена на раката на болниот. Добиените податоци од мерењето на виталните знаци треба да се забележат на температурната листа.



Слика 7. Трахеотомија - Traheotomy

Одржување на проодноста на дишните патишта - Се врши со постојана аспирација на секретот од дишните патишта, а ако се работи за трахеотомисан болен тоа се први преку трахеостомата. При тоа корисно е болниот да се постави во дренажна положба при што главата се наоѓа пониско од нозете и

истиот е свртен на страна. Аспирацијата треба да се повтори не повеќе од 3-5 пати во еден акт, а бројот на постапките на аспирација во текот на денот треба да се изведува повеќе пати во зависност од присуството на секрет во дишните патешта . Ако се работи за густ секрет кој тешко се аспирира, истиот треба да се разводи со минимална количина на физиолошки раствор.

Исхрана - Поради хипертонусот на мускулатурата на устата, ждрелото, езофагусот пациентите со тетанус се хранат преку назогастрична сонда. Храната која се дава преку сонда мора да се прилагоди на физиолошките и дополнителните потреби на организмот. Таа треба да содржи оптимални количини на хранливи и заштитни материи и одредена количина на вода и електролити, како и да биде микробиолошки исправна. Оброците се мали, чести, калориски богати и се даваат капка по капка се со цел да се спречи настанување на атонија или дилатација на желудникот. Кога ќе се врати функцијата на мастикаторната мускулатура и пациентот ќе биде во можност да жвака и голта се враќа и класичната форма на исхрана на уста.⁸⁸ Баљозович А., Јојкич К., Хири

Спречување на секундарни компликации - Опфаќа спречување на појавата на секундарни бактериски бронхопневмонии и секундарни инфекции на трахеостомата. Појавата на секундарна бронхопнеумонија се превенира со пратење на квалитетот на дишењето, појавата на температура, симптоми на рестрикција на респираторната површина и со навремена примена на антибиотска терапија.

Одржувањето на трахеостомата (сл. 26) се врши со постојано ставање и менување на стерилна газа на канилата. Трахеостомата треба да се пребрише во текот на денот со физиолошки раствор, а околината да се посипе со дезинфициенси со што се спречува инфекција на истата. Постои можност за настанување и на крварење од трахеостомата и од тоа треба благовремено да се спречи.



Слика 8 Трахеостома - Traheostomy

Нега на усната празнина - Се врши со постојано пребришување на усните, јазикот и непцата со физиолошки раствор, боракс глицерин или 2% сода бикарбона. Со тоа се спречува сушење на устата и настанување на дебели наслаги на јазикот, непцата и забите.

Празнење на мокрачната бешика - Потребно е кај болниот да се врши празнење на мокрачната бешика најмалку два пати во текот на денот, со ставање на Foley катетер. Треба да се избегнува ставање на постојан катетер заради настанување на ризик од инфекција. Потребно е повремено да се врши и иригација на мокрачната бешика со 3% раствор *Acidii borici* или 0,9 NaCl раствор.

Празнење на цревата - Потребно е постојано празнење на цревата со давање на релаксанти средства или длабоки клизми. Ако се појави атонија или дилатација на желудникот, истата треба да се копира со правење на сукција и празнење на содржината што се наоѓа во него. После сукцијата болниот може нормално да се храни.

Спречување и лечење на декубитуси - Појавата на декубитуси е честа појава кај тетанусните болни. Тие ќе се спречат со честото свртување на болниот и менување на положбата во креветот како и ставање на сунгерасти подметачи под деловите на телото иложено на притисок. Лечењето на декубитусот е комплексно, освен секојдневната нега и преврски на декубиталните рани, потребно е да се лечи и основното заболување и сите фактори кои довеле до

декубитус. Потребно е да се подобри општата состојба на пациентот. Одржувањето на хигиената на кожата се врши со пребришување со алкохол, физиолошки раствор, дезинфекциони средства или вода. Кожата кај болниот треба секогаш да е чиста и сува. Ако се појави декубитус, истиот треба хируршки да се обработи и заштити од инфекции.

1.7. ИМУНИТЕТ

1.7.1. Стекнување на имунитет кон тетанус

Кај луѓето не постои ефикасен природен имунитет кон тетанусот. Тоа се поврзува со малата летална доза на тетаноспазминот, заради што не може да отпочне специфичен имунолошки одговор. Постојат и студии во кои се опишува постоење на антитетанусни антитела кај луѓе кои никогаш не биле вакцинирани но тие не се општо прифатени.

Имунолошкиот одговор има **генска контрола**. Одговорен е **Ир** генот, кој е локализиран во хромозомот 6. Некои автори сметаат дека постои корелација меѓу отсуството на имунолошкиот одговор и наодот на алотип HLA 9, B 5, Dw 12 (Klouché, 1994).

Специфичната отпорност против тетанус се постигнува преку активна и пасивна имунопрофилактика, со вакцини и имуни серуми (имуноглобулини). Кај бремените жени тетанусниот токсин од вакцината поминува трансплацентарно во плодот и во него предизвикува активен имун одговор, кој покасно по вакцинирањето го појачува имуниот одговор.

По активната имунопрофилактика се синтетизираат повеќе класи на антитела. Продукцијата на антитела е поврзана со антигенската стимулација на специфични антигенски детерминанти. ИгГ антителата се главните носители на отпорноста против тетанус. Тие имаат најголема моќ за неутрализација на тетаноспазминот и остануваат најдолго време во циркулацијата на крвта.

Со стареењето се намалува имунитетот, особено заради намалената лимфоцитна пролиферација, а со намалувањето на Т хелпер лимфоцитите, се намалува кинетиката и титарот на антителата (Allegretti, 1987).

Некои медикаменти го супримираат хуморалниот антитетанусен имунолошки одговор. Такви се: типичните имunosупресори (цитостатици и гликокортикоиди),

некои антибиотици кои ја инхибираат протеинската синтеза и антималяриците: хлораквин, сулфодоксин и пириметрин. Ефектот на X зраците, исто така, негативно се одразува. Кога ревакцините се даваат на многу кратки временски растојанија доаѓа до хиперимунизација. Тогаш се активира механизмот на негативна повратна спрега ("feed back" механизмот), при што се намалува титарот на синтетизирани антитела (Wellhoner, 1981).

1. 7. 1. а) Вакцини - Основните состојки на класичната антитетанусна вакцина се тетанусен токсин (анатоксин), аѓуванс (појачувач на имуногеноста) и конзерванс. Производството на овие вакцини отпочнува со обезбедување на потребните количества токсин. До 1960 година токсинот се добивал од *Clostridium tetani* кој се култивирал на течни подлоги, хранлив бујон од говедско месо, во шишиња од 5 до 10 литри, во анаеробни услови, за време од 10 дена. Изолацијата на токсинот се вршела само со филтрација. Токсидот се добивал со повеќенеделна инкубација на токсинот, во присуство на формол и температура од 37°C. Во таквиот токсин имало големо количество на хетерологни протеини, кои биле причина за високиот процент на поствакцинални реакции (ПВР). Во денешно време е усвоен индустриски начин за добивање на големи количества на тетанусен токсин. Се користат садови со капацитет до 1500 литри. Основен составен дел на подлогите е казеинот, а култивацијата, како и секогаш, се врши во анаеробни услови. По инкубација од седум дена, токсинот се ослободува со лиза на бактериите под дејство на присутните ензими во културата. Со филтрација на културата низ повеќеслојни филтри и со понатамошно прочистување на филтратот се добива прочистен тетанусен токсин. Овој токсин се претвора во токсин (анатоксин) под дејство на 0,2% формол, на 37 °C, за време од две недели.

После овој третман следи уште дијализа на токсидот за да се елиминира вишокот на формол. Вака добиениот токсид е со многу слаба имуногена способност, заради што се укажува потреба од нејзино појачување. Најчесто тоа се прави со адсорпција на токсидот на гел од хидроксид или фосфат алуминиум, а покасно и на калциум фосфат. Покрај класичните, постојат и други методи за производство и комбинација на вакцини.

Заштитен имунитет против тетанус се појавува со наодот на 0,01 ИЕ/мл во циркулирачката крв. Оваа процена е направена врз основа на истражувања, опити на животни. Поновите клинички студии на одделни случаи покажуваат дека ова ниво на анитоксин не задоволува секогаш и дека посигурна заштита се постигнува дури на 0,1 ИЕ/мл (Schouder, 1990).

1.7.1.6) Антитетанусни серуми

Имунопрофилактиката на тетанусот започнала со давање на антитетанусни серуми. Антителата од овие серуми овозможуваат пасивна заштита и лечење на пациентите за кои постои ризик да заболат или се веќе болни од тетанус. Се даваат со цел да го заштитат повредениот или болниот на почетокот, во интервал од четири недели, додека организмот не отпочне со синтезата на сопствени антитела, како резултат на активната имунизација.

Антитетанусните серуми можат да имаат хумано или анимално потекло. Од животните, најчесто се користат коњи, кои претходно активно се имунизирани со тетаничен токсид. Овој серум дава добра антитетанична заштита кај луѓето. Негативна особина му се хиперсензитивните реакции (почести кај повторни давања), кои ја усложнуваат примената, а воедно ја намалуваат неговата заштитна вредност, заради што веќе не се препорачува неговата употреба.

Хуманиот хиперимун антитетанусен имуноглобулин се добива од серум на лица кои се имунизирани со тетанусен токсид, со титар на антитела >5ИЕ/мл. Хуманите имуноглобулини од овој серум (ТИГ) имаат полуживот од 21 ден и многу ретко даваат несакани ефекти. Заштитен титар се постигнува со примената на 200 ИЕ, а во секојдневната практика се препорачуваат 250 ИЕ.

Пасивната антитетанусна заштита е со променлив успех. Меѓутоа, искуствата покажуваат дека треба доследно да се применува. Во прилог на тоа зборуваат и неодамнешните студии при кои е проценето дека нејзиното изоставање доведува до значително зголемување на mortalitetot.

Ефикасноста на пасивната антитетанусна заштита зависи од времето поминато од повредувањето до нејзината примена. При закасната примена, ефикасноста се намалува или изостанува. Причина за тоа е што тетаноспазминот е достапен за неутрализација од антителата, само додека сè уште не е фиксиран за периферните или централните неврони (Lang, 2000).

1.7. 2. Поствакцинални реакции

Покрај очекуваните имунолошки ефекти, антитетанусната вакцина, како и останатите вакцини, предизвикува поствакцинални реакции (ПВР) . Зачестените бустер дози го зголемуваат ризикот од локални и општи ПВР на организмот. Така, за разлика од примарната вакцинација, која многу добро се поднесува, понатамошните ревакцини доведуваат до значајно зголемување на застапеноста и тежината на ПВР. Овие реакции се дотолку поизразени, доколку помалку е индицирано вакцинирањето.

ПВР имаат алергична природа. Алергичното реагирање може да биде на: токсидот (анатоксин), атсорбенсот (алуминиум фосфат) и конзервансот (мертиолат). Кај возрасните сè почеста причина за ПВР е конзервансот на вакцината, заради претходна алергизација преку конзерванси кои се внесуваат преку храната (Roitt, 1997).

1.8. Мерки на превенција и сузбивање

1.8.1. Во општите мерки на превенција

Во општите мерки на превенција и сузбивање на тетанусот кај повредени лица (според индикација) спаѓаат: превенција на трауматизмот, обработка на раните, запазување на стерилноста при пресечувањето на папочната врвка и при други хируршки интервенции.

1.8.2. Во специфичните мерки на превенција спаѓаат редовната вакцинација и примената на специфичната заштита кај повредените.

Повредените лица, во зависност од нивниот вакцинален статус, треба соодветно да бидат заштитени. Порано применуваниот серум од животинско потекло денес ретко се користи заради алергиските манифестации кои ги дава. Сега се применува хуман хиперимун антитетаничен гамаглобулин. Болните од тетанус се пријавуваат на надлежната епидемиолошка служба, а се лекуваат на одделенијата за заразни болести. Успешна превенција се изведува со имунизација која се спроведува по календарот за задолжителна вакцинација спрема возраста. За да се обезбеди основна заштита кај претходно имунизирано лице ќе бидат потребни најмалку 2 дози на интервал најмалку еден месец, а ќе бидат потребни и дополнителни „бустер“ дози за одржување на заштитата во иднина. Сите тетаногени рани треба хирушки да се обработат, и да се ординира антитетанусна заштита. Иако болеста не е заразна, подлежи на задолжителна пријава (Shumanov, 2002).

Пасвината имунизација се спроведува со серум во текот на првите 6-12 часа од повредата, а истите луѓе примаат теталпан. Пасивната имунизација всушност претставува превентивна терапија која се дава поткожно на секое лице кое се осмневаме дека при повреда се здобило со спори од *Clostridium tetani*. Овој серум е наречен антитетаноген серум и содржи тетанични антитела. Лицата кои не се вакцинирани против тетанус веднаш по здобиената повреда го примаат антитетанусниот серум и потоа ја пријмаат првата доза на тетанусниот анатоксин. Втората доза ја примаат по навршени 14 дена а третата доза еден месец по примање на втората доза.

Се даваат три дози на растојание кое не смее да биде пократко од еден месец и не треба да биде поголемо од три месеци. Најчесто се применува комбинирана вакцина со дифтерија и пертусис (Ди-Те-Пер). Првата ревакцинација се врши во втората година, една година по третата вакцина исто така како комбинирана вакцина. Следните две ревакцинации се даваат во седмата и четиринаесетата година од животот со комбинирана вакцина Ди-Те. Последна ревакцинација се дава во осумнаесетата година во животот со моновакцина против тетанус. Препорачливо е по оваа ревакцинација на секои десет години да се врши ревакцинација. Вакцинацијата кај деца се изведува со тетанусен анатоксин (**Tetatox**) и таа започнува во третиот месец на првата година во животот. Се применуваат повеќе видови на вакцини и тоа:

- **трипацел** или тровалентна наречена **ДиТеПер** која содржи заштита против дифтерија, тетанус и пертусис,
- **пентаксим** или петовалентна која содржи ДиТеПер, полио (ИПВ) и ХиБ (хепатитис Б)
- **хексаксим** / шестовалентна која содржи заштита против ДиТеПер, ИПВ, ХиБ и хепатитис Б
- **дивалентна ДиТе** и **моновалентна Те**.

При давање на серум и вакцина, треба да се даваат на **контралатералната страна** на телото. 2мл за деца до 20кг и 5мл за лица над 20кг) – Serum Tetagam

Општи контраиндикации за примање на вакцината - Општи контраиндикации при коишто не се дава вакцината се: фебрилни состојби, малигни заболувања, инфективно заболување до крајот на рековалесцентниот период, 3 месеци после примање на крв или имуноглобулини и 6 месеци после примање на ексангвинотрансфузија, алергија на некоја од состојките на вакцината, намален имунитет, терапија со зрачење, кортикотерапија, цитостатска терапија, тешки оштетувања на бубрезите, срцеви болни во фаза на декомпензација, невообичаена реакција на претходната доза и тешки хематолошки заболувања.

Токсоидот на тетанус генерално се смета за безбеден, но сепак и оваа вакцина понекогаш предизвикува сериозни реакции. Вкупната инциденца на реакции поврзани со неа е од 3 до 13% (White, 1983; Relihan, 1969). Повеќето несакани реакции вклучуваат едеми и абсцеси на убодното место од инјекцијата (Church, 1985) или лесна фебрилност и болест; сепак, пријавени се и сериозни алергиски и невролошки реакции.

Постапки при повреда и спроведување на антитетанична профилакса

Табела 1. Заштита од Тетанус кај повредени лица*

Table 1. Prevention from tetanus at injured people

Вакцинален статус на повредениот Vaccine status of the injured	Раната е чиста стара помалку од 12 часа без поголемо оштетување на ткивото	Сите други рани Other wounds
Потполно бакциниран или ревакциниран во текот на последната година	Ништо	Ништо
Потполно бакциниран или ревакциниран пред 1 – 10 години	Една доза вакцина	Една доза вакцина
Потполно вакциниран или ревакциниран пред повеќе од 10 години	Една доза вакцина, антитоксин	Една доза вакцина, антитоксин, антибиотик
Невакцинирани, непотполно вакцинирани или не се знае	Потполно вакцинирање, антитоксин	Потполно вакцинирање, антитоксин, антибиотик

* Примарна хируршка обработка на рана

Во медицинската литература се објавени многу случаи на болести на централниот нервен систем по вакцинацијата со токсид на тетанус. Во овие случаи спаѓаат демиелинизирачки болести, Guillain-Barre синдром (демиелинизирачка инфламаторна болест на периферниот нервен систем со брза појава на моторна слабост и губење на сензибилитетот), невропатии и енцефалопатии. Тие се често придружени со тешки исцрпувачки симптоми и хоспитализација (Randel, 2010).

Хируршка обработка на рана - Секоја рана е подложна на бактериска инфекција без разлика како таа настанала. Раната се состои од: рабови, сидови и дно. Примарната хируршка обработка на рана се состои од следното: најнапред околината на раната механички се чисти и се врши нејзина дезинфекција. Други дезинфекциони средство кои што можат да се употребуваат се: јодна тинктура, H₂O₂ 3%, Калиум перманганат 0,001%, Acidum boricum 3%, Asepsol, Ecosal, Cetavlon 2%. Раната се гарнира и со стерилен скалпел се прави нејзина ексцизија на рабовите, сидовите и нејзиното дно

доколку тоа е потребно. Ексцизијата се врши во длабочина од 0.5мм од работ на раната до слојот на некробиоза.Притоа се отстрануваат сите страни тела, сето девитализирано ткиво. Понатаму, се прави хемостаза. Раната се сутурира по добрата обработка и запирањето на крварењето. Меѓутоа секоја рана не смее да се затвори. Во зависност од видот на раната, времето кога е настаната до обработката, нејзината загаденост итн. Според тоа разликуваме: примарен шев, примарен одложен шев и секундарен шев. Никогаш не би требало да се затвараат необработени и неисчистени рани. Сутура (шиеење на рана) се врши зависно од времето поминато од повредата: **Примарен шев** се поставува доколку од повредата не поминале повеќе од 12 часа. **Примарен одложен шев** доколку од повредата минале повеќе од 12 часа а не постојат знаци за инфекција се пласираат шевовите а после 4 – 6 дена доколку раната не развије инфекцијата шевовите се врзуваат. **Секундарен шев** доколку кај раната се развила инфекција се третира раната до нејзино оздравување по што се ексцидираат гранулациите а потоа се сутурираат.

2. ЦЕЛ НА ТРУДОТ (OBJECT OF WORK)

Главната цел на трудот е по направеното истражување, на основа релевантни податоци да се изврши анализа на епидемиолошки карактеристики и на спроведената задолжителна имунопрофилактика на тетанусот во скопскиот регион, во периодот 2001 – 2016 година. За постигнување на оваа цел да се направи споредбена анализа на реализацијата на задолжителната вакцинација и на постекспозиционата имунопрофилактика на тетанусот во скопскиот регион.

За реализација на главната цел на трудот извршена е посебна анализа на:

- утврдениот бројот на заболени и егзистирани случаи на тетанус во скопскиот регион по пол, начин на повреда, спроведена профилактика.
- опфатот на спроведена и реализирана задолжителна имунизација против тетанус во Скопје и Р. Македонија, во периодот 2011-2016 година,
- спроведувањето на постекспозиционата имунопрофилактика на тетанусот во скопскиот регион - Клиниката за Инфективни болести и Фебрилни состојби.
- Како **посебна цел** е анализа на евидентираниите проблеми на спроведување на задолжителна имунизација и предлагање мерки за подобрување на состојбата во врска со имунизацијата на населението во Република Македонија.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД НА РАБОТА (MATERIAL AND METHOD OF WORK)

За изработка на специјалистичкиот труд користен е дескриптивно-епидемиолошки метод со статистичка обработка на податоците и нивна ретроспективна анализа.

Во материјали користени за изработка на специјалистичкиот труд користени се: извештаи, протоколи, температурни лист, книги за евиденција, вакцинални картони, истории на болест. За изработка на трудот користена е стручна литература од наши и странски извори.

Направена е ретроспективна анализа за спроведувањето на имунизацијата во во скопскиот регион и во Р. Македонија, во периодот од 2001 до 2017 година.

Податоците се собрани од: годишните извештаи за вакцинирани деца, доставени до Институтот за Јавно Здравје на Република Македонија, Центарот за Јавно здравје-Скопје и од протоколот за извршена вакцинација на лица експонирани на тетанична инфекција од ЈЗУ Инфективна Клиника-Скопје.

Добиените податоци се обработени статистички и прикажани се табеларно и графички.

4. РЕЗУЛТАТИ (RESULTS)

Вкупно заболени од 2001 до 2016 година во Скопје, се 10 пациенти, од кои 6 пациенти егзитирале.

Табела 2: Тетанус – Заболени и умрени во Скопје од 2001 до 2016 година

Table 2: Tetanus – Diseased and dead in Skopje from 2001 - 2016

Месец Month	Вкупно All		I		II		III		IV		V		VI		VII		VIII		IX		X		XI		XII	
Година Year	З	У	З	У	З	У	З	У	З	У	З	У	З	У	З	У	З	У	З	У	З	У	З	У	З	У
2001																										
2002	1	1															1	1								
2003																										
2004	1																1									
2005	2	1															1	1			1					
2006	1											1														
2007																										
2008																										
2008																										
2009																										
2010	1	1											1	1												
2011																										
2012	2	1															1	1			1					
2013																										
2014																										
2015	1	1								1													1			
2016	1	1						1			1															

Резултати од спроведена антитетанична профилакса на Клиниката за Инфективни болести и фебрилни состојби – Скопје

На табелата 3 е прикажана посекспозиционата имунопрофилакса на тетанусот во Скопје на **Клиника за Инфективни болести и фебрилни состојби – Скопје** во периодот од 2000 до 2016 година.

Може да се забележи дека од 2011 до 2016 година евидентираниот број на овој вид на имунопрофилакса постојано се зголемува.

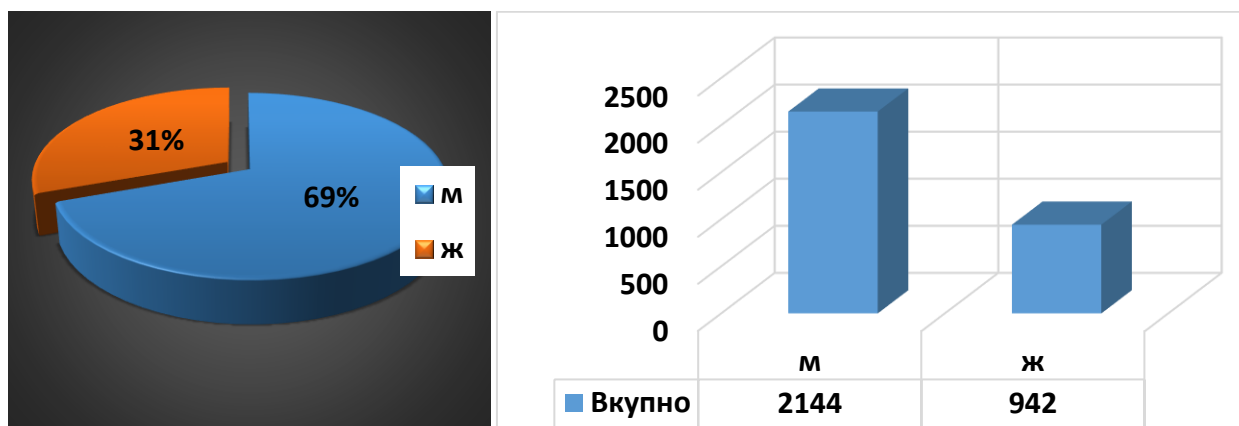
Табела 3. Антитетанична профилакса на Клиника за Инфективни болести и фебрилни состојби – Скопје во периодот од 2000 до 2017

Table 3. Antitetanous prevention at the Clinic for Infectious Diseases and Febrile Conditions - Skopje in the period from 2001 to 2017

2017	3694
2016	3086
2015	3102
2014	2641
2013	2467
2012	2014
2011	2092
2010	1882
2009	1294
2008	1221
2007	1069
2006	1588
2005	1615
2004	1342
2003	1418
2002	1115
2001	840
2000	692

.Во 2000 година се евидентирани вкупно 692 повредени лица кај кои е извршена антитетанична имунопрофилакса, а во 2017 нивниот број е зголемен на 3694, што претставува зголемување за 5,3 пати .

Примена на постекспозициона имунопрофилактика во 2016 година на Клиниката за Инфективни болести и фебрилни состојби – Скопје



Графикон 1: Постекспозициона имунопрофилактика според полова припадност

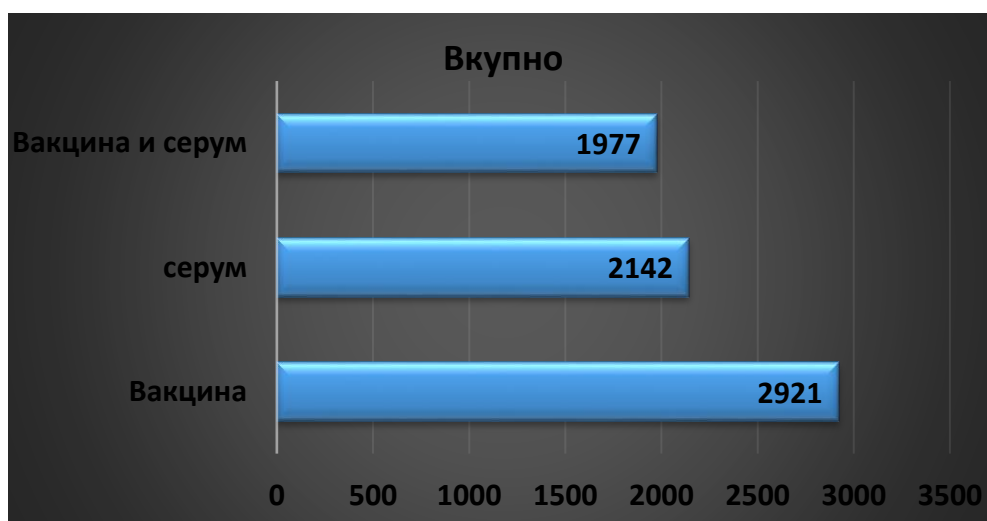
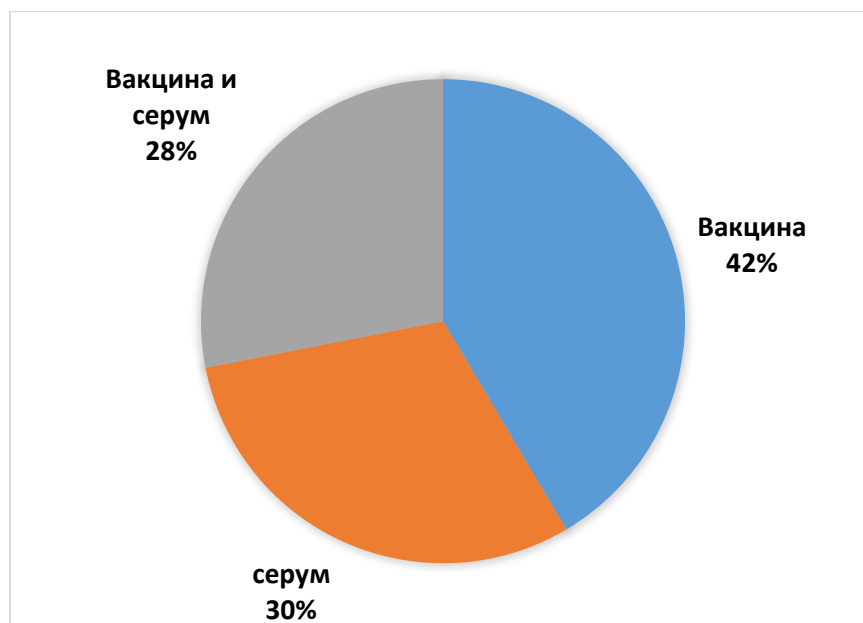
Chart 1: Postexposure immunoprophylaxis according to gender

Вкупниот број на пациенти каде е спроведена антитетанична профилактика во Клиниката за Инфективни болести и Фебрилни состојби после експозиција за 2016 е 3086.

Процентуалниот сооднос помеѓу мажи и жени за примена вакцина или серум против тетанус во 2016 година е 2144 мажи и 942 жени.

Почесто се повредуваат мажите, што е последица на поголемата изложеност и нивната професионална експозиција.

На Клиниката за Инфективни болести и Фебрилни состојби – Скопје (2016год.), после експозиција 2921 лице добиле вакцина против тетанус (42%), само серум добиле 2142 пациенти (30%), а комплетна заштита со вакцина и серум, добиле 2921 лица (28%).



Графикон 2: Графички приказ на серолошка и вакцинална – профилакса во 2016 година

Chart 2: Graphic presentation of serum and vaccine - prophylaxis 2016

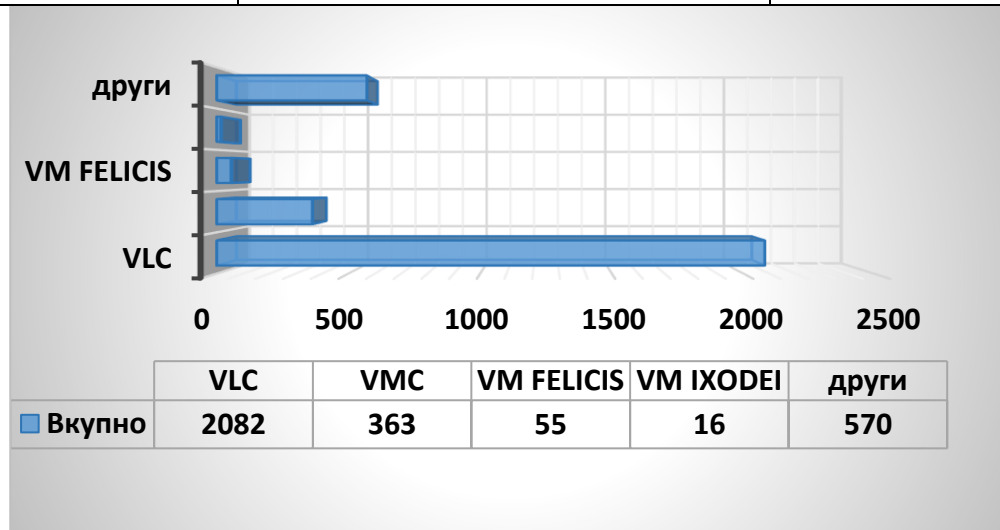
Врз основа на причината на која пациентите се јавиле на Клиниката за Инфективни болести и Фебрилни состојби – Скопје, најмногу има пациенти со *Vulnus Lacerocontusum*. Често овие рани биле предизвикани од разни предизвикувачи како дрва, загадени предмети, загадени шајки и слично. Бројот

на овие пациенти е 2082. Втора причина е каснатина од куче - VMC (363 пациенти), од мачка VMF (55), убод од крлежи – VM ixoidei (16), како и повреди од други животни.

Табела 4. Причини за вакцинирање против тетанус

Table 4. Causes for vaccination against tetanus

Дијагноза Diagnosis	Значење Meaning	Вкупно All
VLC	Рана со нагмечотина и раздеротина	2082
VMC	Каснатина од куче	363
VM FELICIS	Каснатина од мачка	55
VM IXOIDEI	Убод од крлеж	16
други	Друг вид повреда	570



Графикон 3: Причини за вакцинирање против тетанус

Chart 3: Causes for vaccination against tetanus

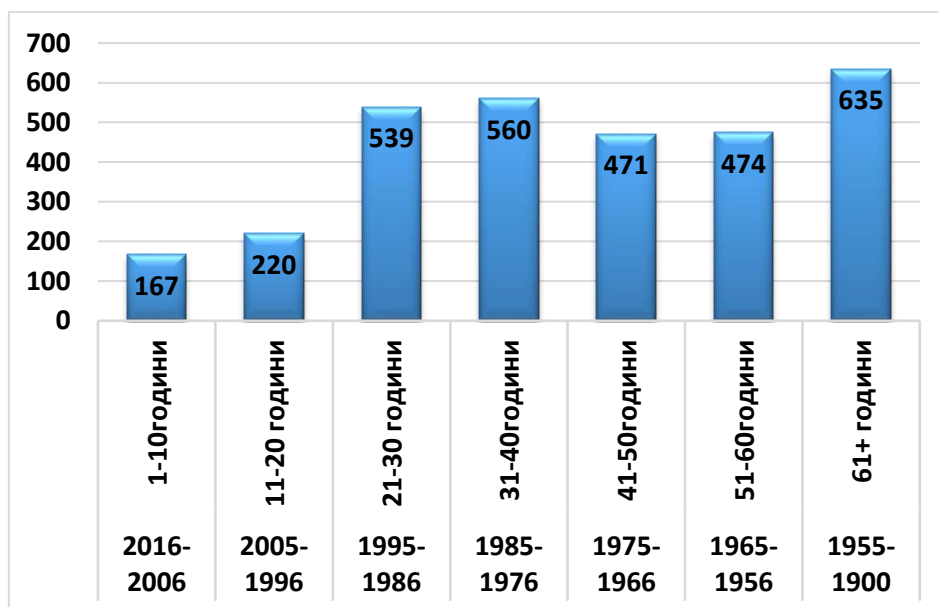
Често пати при овие повреди освен обработка на рана и антитетанична профилакса, може да се даде и антирабична профилакса.

На графиконот 4 и табела 5 се гледа дека број на пациенти на возраст од 1 до 10 години е 167, на возраст од 11 до 20 години е 220, од 21 до 30 години е 530, од 31 до 40 е 560, од 41 до 50 е 471, од 51 до 60 е 474 и од 61 година и нагоре е 635. Најголем процент на постекспозициската испитувана група пациенти, според табелата гледаме дека од 20 до 40 години, бројката е најголема поради изложеноста на ризик фактор – миграција, професија итн, како и бројката од 61 година нагоре, поради намалување и на природниот имунитет.

Табела 5. Возраст на пациентите кај кои е применета постекспозициска профилакса

Table 5. Age of patients in whom postexposure prophylaxis is applied

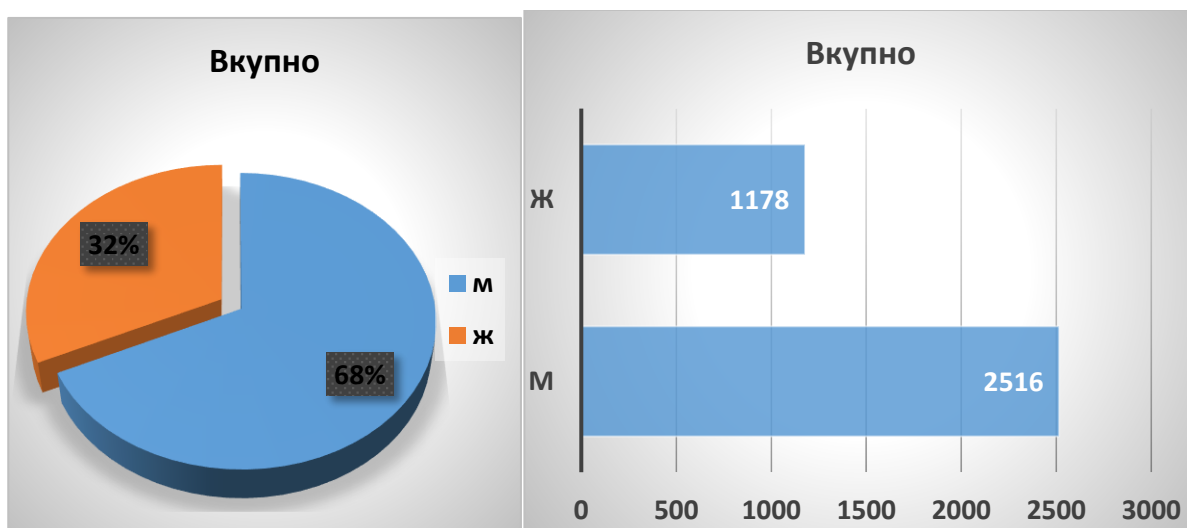
Година Year	Возраст Age	Вкупно All
2016-2006	1-10 години	167
2005-1996	11-20 години	220
1995-1986	21-30 години	530
1985-1976	31-40 години	560
1975-1966	41-50 години	471
1965-1956	51-60 години	474
1995-1900	61+ години	635



Графикон 4: Возраст на пациентите кај кои е применета постекспозициска профилакса

Chart 4: Age of patients in whom postexposure prophylaxis is applied

Процентуален и бројчан сооднос помеѓу мажи и жени за примени вакцина или серум против тетанус за 2017 година



Графикон 5. Постекспозициска профилакса според пол

Chart 5. Performed post-occupational probe according to gender

Вкупно пациенти каде е спроведена антитетанична профилакса за 2017 се 3694 (графикон 5).

Процентуалниот и бројчан сооднос помеѓу мажи и жени за примена вакцина или серум против тетанус во 2017 година е 68% или 2516 мажи и 32% или 1178 жени.

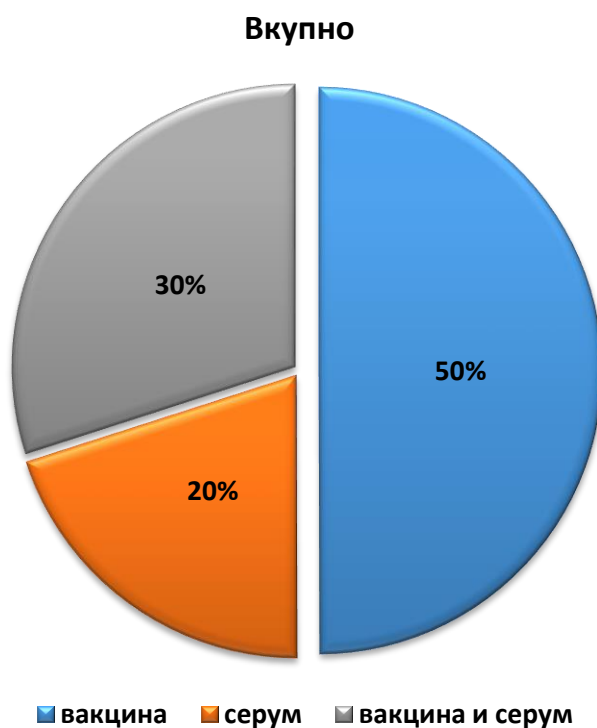
И во 2017 состојбата е слична како во претходната година – процентуално мажите повеќе се повредуваат и примаат антитетанична профилакса, што е последица на поголемата изложеност и нивната професија.

На Клиниката за Инфективни болести и Фебрилни состојби – Скопје (2017 год.), после експозиција 2344 лице добиле само вакцина против тетанус (50%), само серум добиле 1350 пациенти (20%), а комплетна заштита со вакцина и серум, добиле 30% или 1850 од повредените лица (графикон 6).

Табела 6. Серо и вакцино – профилакса 2017

Table 6. Serum and vaccine - prophylaxis 2017

Примени Added	Вкупно All
Вакцина Vaccine	2344
Серум Serum	1350
Вакцина и серум Vaccine and serum	1850



Графикон 6: : Графички приказ на серо и вакцино – профилакса 2016

Chart 6: Graphic presentation of serum and vaccine - prophylaxis 2016

Врз основа на причината на која пациентите се јавиле на Клиниката за Инфективни болести и Фебрилни состојби – Скопје, најмногу има пациенти со *Vulnus Lacerocontusum*. Често овие рани биле предизвикани од разни предизвикувачи како дрва, загадени предмети, загадени шајки и слично. Бројот на овие пациенти е 3321 (табела 7).

Втора причина е каснатина од куче - *VMC* (232 пациенти), од мачка *VMF* (101), убод од крлежи – *VM ixoidei* (24), како и повреди од други животни (16). Често пати е вклучена и антирабична профилакса.

Табела 7. Број на пациенти според причина за антитетанична профилакса

Table 7. Number of patients depending of the cause for antitetanic profilaxis

Дијагноза Diagnosis	Значење Meaning	Вкупно All
VLC	Нагмечотина и раздеротина -рана	3321
VMC	Каснатина од куче	232
VM FELICI	Каснатина од мачка	101
VM IXOIDEI	Убод од крлеж	24
други	Други повреди	16

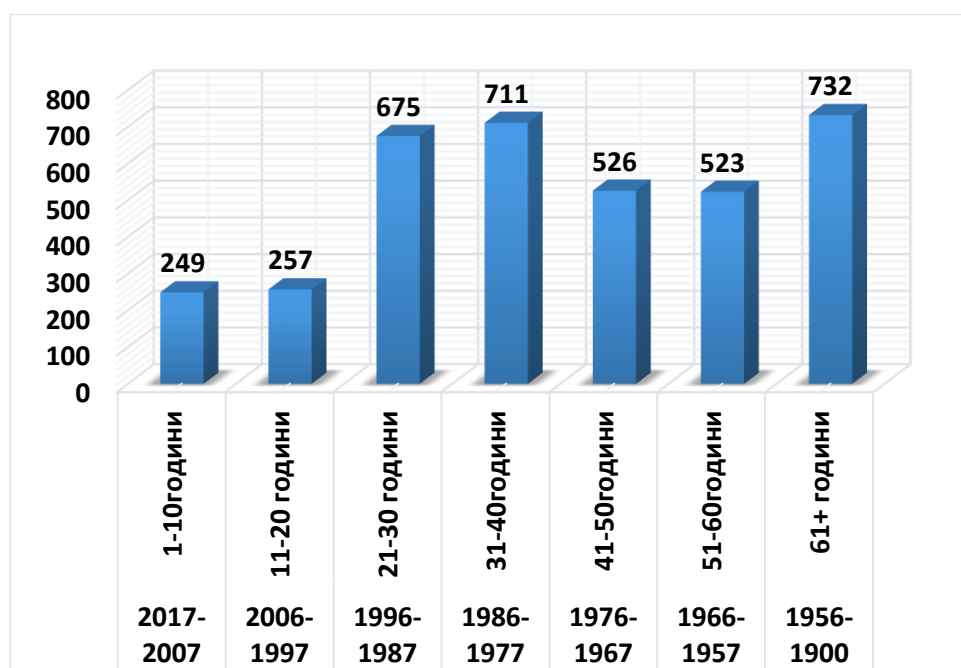
На графиконот 7 се гледа дека број на пациенти на возраст од 1 до 10 години е 249, на возраст од 11 до 20 години е 257, од 21 до 30 години е 675, од 31 до 40 е 711, од 41 до 50 е 526, од 51 до 60 е 523 и од 61 година и нагоре е 73.

Најголем процент на постекспозициската испитувана група пациенти, според табелата гледаме дека од 20 до 40 години, бројката е најголема поради изложеноста на ризик фактор – миграција, професија итн, како и бројката од 61 година нагоре, поради намалување и на природниот имунитет.

Табела 8. Возраст на пациентите кај кои е применета постекспозициска профилакса

Table 8. Age of patients in whom postexposure prophylaxis is applied

Година Year	Возраст Age	Вкупно All
2017-2007	1-10 години	249
2006-1997	11-20 години	257
1996-1987	21-30 години	675
1986-1977	31-40 години	711
1976-1967	41-50 години	526
1966-1957	51-60 години	523
1956-1900	61+ години	732



Графикон 7: Возраст на пациентите кај кои е применета постекспозициска профилакса

Chart 7: Age of patients in whom postexposure prophylaxis is applied

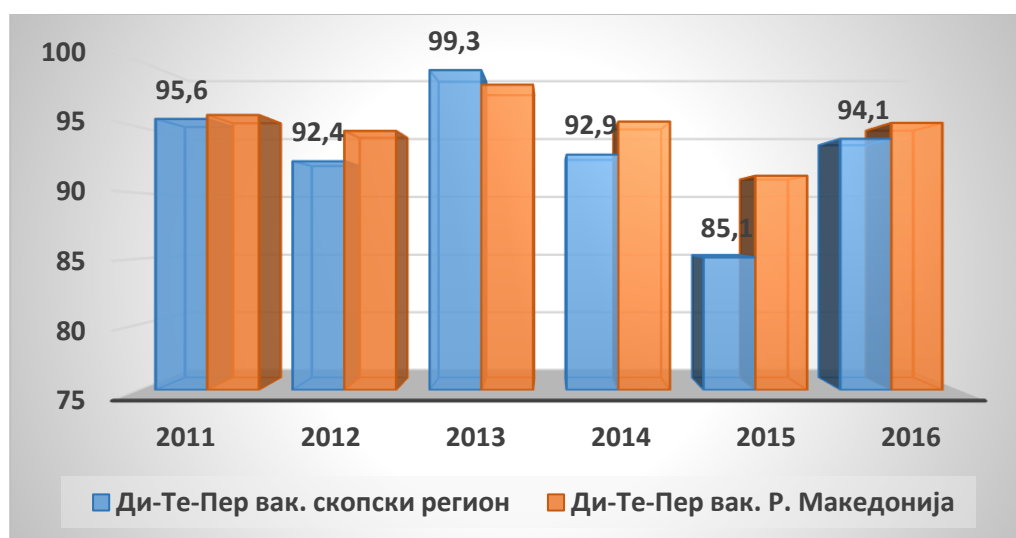
Во анализираниот периодот во скопскиот регион, просечниот опфат со примарната ДиТеПер вакцинација, со три дози вакцина е понизок во споредба со истиот опфат за Република Македонија (93,3:95,3) и се движи од 85,1% во 2015 год. до 99,3 во 2013 год.

На графиконот 8 и табела 9 се гледа споредба на опфатеноста на Ди-Те-Пер вакцинацијата во Скопскиот регион и во Р. Македонија. Во 2011 година опфатеноста во Скопскиот регион е 95,6%, во 2012 год. е 92,4%, во 2013 год. е 99,3% што воедно е и најголема опфатеност. Во 2014 година е 92,9%. Во 2015 година опфатеноста е најмала со 85,1%, а во 2016 година е 94,1%.

Табела 9. Опфат на лица вакцинирани и ревакцинирани против дифтерија, тетанус и пертусис во Скопскиот регион и Р. Македонија, во периодот од 2011 до 2016 година

Table 9. Range of people vaccinated and revaccinated against diphtheria, tetanus, pertusis in Skopje and R. Macedonia in 2011/2016

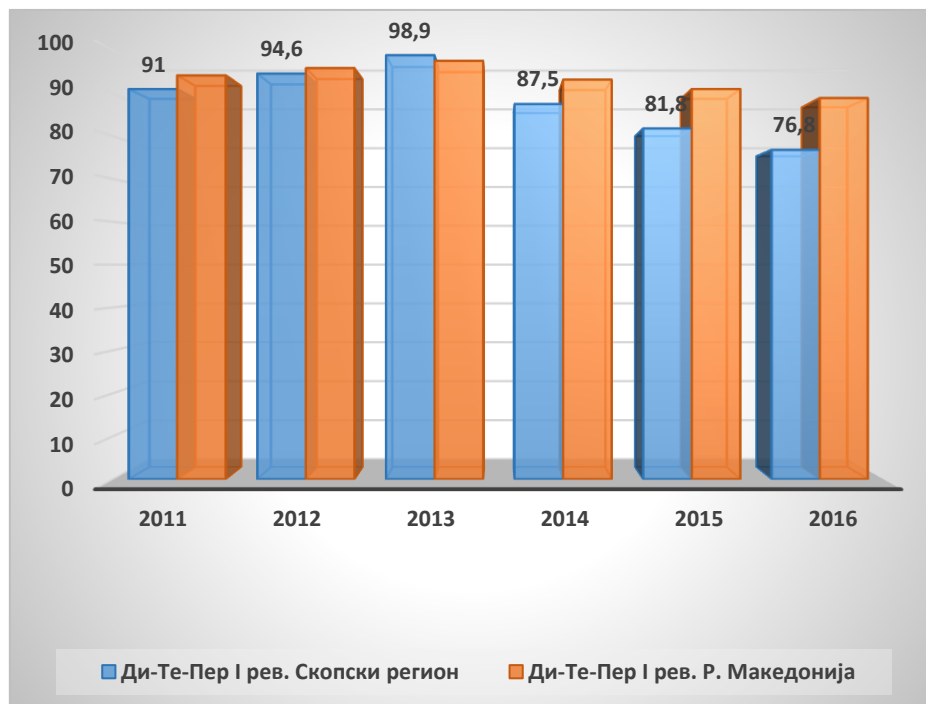
Година Year		2011	2012	2013	2014	2015	2016
Вид на вакцина Vaccine		%	%	%	%	%	%
Ди-Те-Пер вак.	Скопски регион	95,6	92,4	99,3	92,9	85,1	94,1
	Р. Македонија	95,9	94,7	98,2	95,4	91,3	95,3
Ди-Те-Пер I рев.	Скопски регион	91	94,6	98,9	87,5	81,8	76,8
	Р. Македонија	94,2	95,9	97,6	93,2	91	88,9
Ди-Те-Пер II рев.	Скопски регион	78,7	85,3	95,1	90	84,7	73,9
	Р. Македонија	89,3	92,4	96,4	93,5	91,6	87,2
Ди-Те III,IV рев.	Скопски регион	88,2	94,5	97,1	91,2	85,4	83,5
	Р. Македонија	94,7	94	96,5	94,9	91,2	91,6
Те V рев.	Скопски регион	96,2	95,1	99,8	16,1	98,6	84,6
	Р. Македонија	96,7	94,6	97,8	72,5	92,2	92,3



Графикон 8: Опфат со 3 дози на ДиТеПер вакцина во скопскиот регион и Р. Македонија, во периодот од 2011 до 2016 година

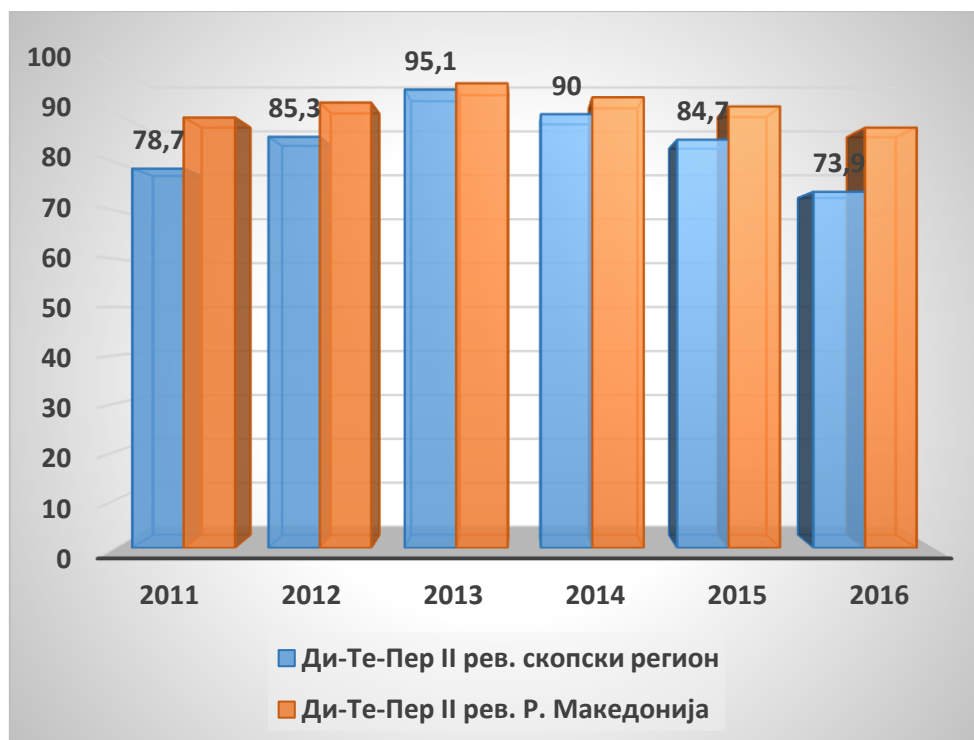
Chart 8: 3 Doses of DTP vaccinated in Skopje and R. Macedonia in 2011/2016

Во однос на првата ДиТеПер ревакцинација во скопскиот регион, просечниот опфат, исто така е понизок во споредба со истиот опфат за Република Македонија (89,5:94,2) и се движи од 76,8% во 2016 год. до 98,9 во 2013.



Графикон 9: Опфат со **првата ревакцинација** против дифтерија, тетанус и пертусис во скопскиот регион и Р. Македонија, во периодот од 2011 до 2016 година

Chart 9: Ratio of the first revaccination against DTP in Skopje and R.Macedonia in 2011/2016 год.

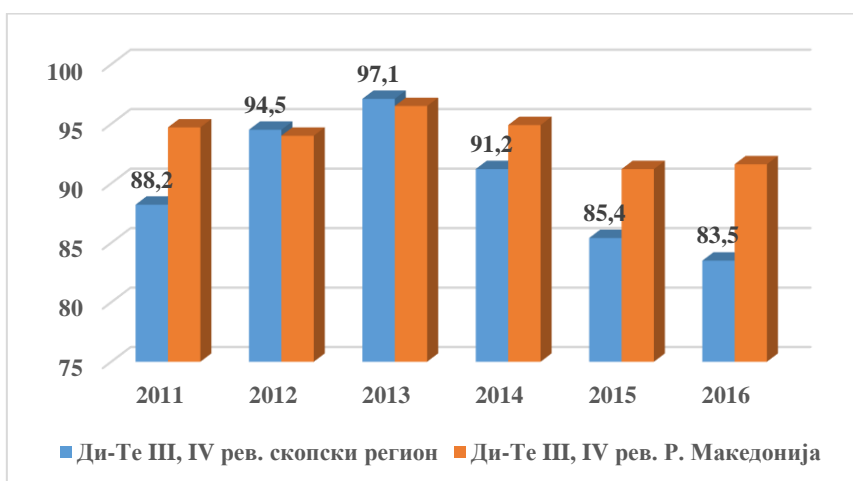


Графикон 10: Опфат со **втората ревакцинација** против дифтерија, тетанус и пертусис во Скопскиот регион и Р. Македонија, во периодот од 2011 до 2016 година

Chart 10: Range of second vaccination against DTP in Skopje and R.Macedonia in 2011/2016

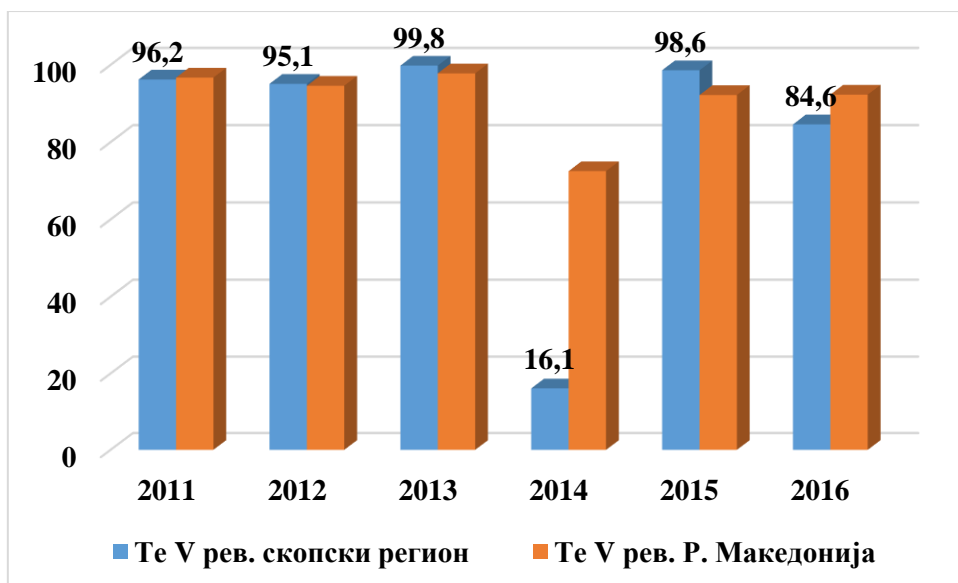
Во однос на втората ДиТеПер ревакцинација во скопскиот регион, просечниот опфат за анализираниот период, е многу понизок во споредба со истиот опфат за Република Македонија (84,3:92,6) и се движи од 73,9% во 2016 год. до 95,1 во 2013 год.

Во однос на третата и четвртата ДиТе ревакцинација во скопскиот регион, просечниот опфат за анализираниот период, е многу понизок во споредба со истиот опфат за Република Македонија (90,0:94,2) и се движи од 83,5% во 2016 год. до 97,1 во 2013 год.



Графикон 11: Опфат со **третата и четвртата ревакцинација** против дифтерија и тетанус во скопскиот регион и Р. Македонија, во периодот од 2011 до 2016 година

Chart 11: Range of third and fourth revaccination against DTP in Skopje and R. Macedonia in 2011/2016



Графикон 12: Опфат со петата ревакцинација против тетанус во скопскиот регион и Р. Македонија, во периодот од 2011 до 2016 година

Chart 12: Range of fifth revaccination against DTP in Skopje and R. Macedonia in 2011/2016

Во однос на петата Те ревакцинација во скопскиот регион, просечниот опфат за анализираниот период, е исто така многу понизок во споредба со истиот опфат за Република Македонија (81,8:90,8) и се движи од 16,1% во 2014 год. до 99,8 во 2013 год.

Приказ на случаи - пациенти лекувани на Клиника за Инфективни Болести и Фебрилни состојби – Скопје

1. Пациентката Г.Т., родена 1932 година, во Стумица, лекувана на Клиниката од 21.04.2016 до 03.05.2016 година

Dg. Tetanus A35, Dementio, Cardiac arrest I46.9

Од анамнезата и статус: пациентка хоспитализирана поради здравствени проблеми кои се јавиле 3 дена пред приемот. Се јавиле грчеви на телото, грчење на вилицата, отежнато зборување и голтање, поради што од матичниот лекар е дадено амп. дијазепам, за да следниот ден биде упатена на нервно одделение во Струмица. Направен е КТМ и консултиран инфектолог, дадена серо и вакцино-профилакса и е препратена на наша клиника каде е хоспитализирана за понатамошно иследување и третман. Тегобите се јавиле по недела дена откако паднала во дворот (присутни рани на лево колено и потколеница). При прием афебрилна, трисмуз и ризус сардоникус, со хипертонус на мускулатура, завзема пасивна положба на кревет, оддава аспект на тешко болен пациент. Кожата топла, сува, бледа, со намален тургор и еласцитет, без ефлоресцензии од инфективна генеза. На аускултација на бели дробови везикуларно дишење. Срцева акција со притапени тонови, нема патолошки шумови. Адомен во ниво на граден кош. Дистендиран, со хипертонус на мускулатура, ослабена перисталтика, без органомегалија. На лева потколеница присутни неколку лацероконтузни рани.

Декурсус морби: амбулантски пред приемот кај пациентката, беше дадено антитетаничен серум по протокол и веднаш по приемот беше отпочната терапија со парентерални течности, комбиниран антибиотски третман, антиконвулзивна и поливитаминска терапија, укусна профилакса, антикоагулантна, кардиопротективна и симптоматска терапија. Во текот на третманот беше реализиран КТ на мозок, лумбална пункција како и конзилијарен преглед од страна на невролог во два наврати по што беше продолжен конзервативниот третман. Во тек на третманот состојбата прогредира за да на 03.05.2016 во утринските часови, следи пад на кислородната сатурација со знаци на респираторна слабост по што беше отпочната асистирани вентилација. На 03.05.2016, во 15 часот и 45 минути, кај пациентката настапи асистолија при што

е спроведена реанимација, на која не се доби очекуван одговор и по 15 минути кај пациентката настапи летален исход.

1. Пациентката М.Б., од Струмица, хоспитализирана на клиниката од 30.05.15 до 16.09.2015 година

Dg. Sepsis A41.9, Bronhopneumonia bill. J18.0, CVI 163.9, St. post Tetanus

Insuffitientio respiratoria R09.2, Cardiac arrest I46.9

Од анамнеза и статус: пациентката донесена со возило на Брза помош од Струмица, под сомневање за тетанус. Инаку симптомите се јавиле 2 дена пред прием со чувство на отечен јазик и отежнато голтање поради што е однесена во дежурна амбуланта во Струмица каде е измерен покачен притисок (180/100), дадена е инекција и е вратена дома. До попладневните часови се интензивирала укоченоста на вилицата, вратот станал закочен и бил зафрлен кон назад, била свесна, но не можела да голта поради што на денот на приемот во утринските часови е однесена на нервно одделение во Струмица, дадено е манитол и апаурин, консултиран е инфектолог кој дал тетабулин 1000 ИЕ и под сомневање за тетанус пациентката е упатена на клиниката.

Епидемиолошка анкета: се добива податок дека недела дена пред приемот се боцнала на палецот од десната шака при работа во двор по што не примила АТ заштита. При приемот афебрилна, свесна, контактибилна, ориентирана, интоксигирана, еупноична, тахикардична, со аспект на тешко болна. Кожата топла со цочуван тургор и еластичитет без ефлоресценции од инфективна генеза. Под ноктот од десниот показалец присутна пунктиформна рана со околна темна пребоеност. Пулмо: на аускултација везикуларно дишење. Срце: акција тахикардична, тонови јасни, нема патолошки шумови. Абдомен: во ниво на торакс, со спазам на мускулатурата, чујна перисталтика, нема органомегалија. CNS: свесна, со генерализирани спазми на мускулатурата.

Декурсус морби: веднаш по приемот кај пациентката беше започната парентерална рехидратација, кислород, комбиниран, антиминобен третман, антиконвулзивна терапија, укусна профилакса, антикоагулантна, кардиопротективна и останата симптоматска терапија. Иницијално беше дадена

антитетанучна серо и вакцинопрофилактика. На 01.06.2015 поради развој на респираторна инсуфициенција, пациентката беше интубирана и поставена на асистирана вентилација. Во тек на првите денови во хоспитализацијата кај пациентката беа регистрирани генерализирани мускулни спазми на надворешен стимул, ригидитет на абдоминална мускулатура, како и знаци на нарушена функција на автономниот нервен систем. Следи прогресија на состојбата и потреба за пролонгирана механичка вентилација, поради што кај пациентката беше направена трехеотомија на ОРЛ клиника по што беше конзервативниот третман. Поради подобрување на респираторната функција, пациентката беше ексубирана и поставена на кислородна поддршка. Во тек на првите 6 недели од третманот настапува комплетно повлекување на тетанусната симптоматологиј, но следи развој на системска инфламација, енцефалопатија и коагулопатија. Во тек на хоспитализацијата беа остварени и конзилијарни прегледи од страна на невролог како и супституција на крв и крвни деривати во повеќе наврати. И покрај сите превземени терапевски мерки, на 16.09.2015г во 06 часот и 30 минути кај пациентката настапи асистолија поради што беше спроведена реанимација, на која не се доби со очекуван одговор за да во 06 часот и 50 минути кај пациентката настапи летален исход.

5. ДИСКУСИЈА (DISCUSSION)

Во анализираниот период од 2001 до 2016 година, просечниот опфат со задолжителната вакцинација и ревакцинација во скопскиот регион е пониска во споредба со истиот опфат во Р.Македонија. Овие просечни вредности за Р.Македонија во истиот период, исто така имаат тенденција на снижување во споредба со периодот 1980-2000 година.

Според извештаите добиени од центрите за јавно здравје и и вакциналните тимови, нискиот опфат се должи пред сè на резервираноста на родителите кон вакцинацијата, како резултат на влијанието на кампањата која ја води антивакциналното лоби во Македонија.

Во Р. Македонија периодот 1980-2000 година просечната годишна реализација на примарната вакцинација против тетанус (Ди-Те-Пер) изнесува

92,4%. За предвидените ревакцинации, оваа реализација се движи од 89,5 %, за антитетаничната ревакцинација до 94,4% за Ди-Те-Пер ревакцинацијата.

Фактот што Ди-Те-Пер ревакцинацијата се реализира со висок процент (94,4%), а се изведува по претходна вакцинација со три дози од истата вакцина, покажува дека е постигната висока опфатеност на населението со примарна вакцинација против тетанус. Високата имуногеност на антитетанусната вакцина и задолжителната примена кај младото население, создаваат предуслови за развивање на солиден имунитет против тетанусните инфекции.

Тетанусот е распространет секаде во светот, но најмногу се среќава во неразвиените земји. Во развиените и други земји каде се вршти добра вакцинација ова заболување не претставува проблем. Меѓутоа во некои земји во Африка и Азија секоја година се регистрираат голем број на болни, а ова заболување по смртност е меѓу првите.

По воведувањето на континуираната вакцинација против тетанусот, во Република Македонија рапидно опадна јавувањето на оваа болест. Поголемиот број од случаите се однесуваат на неонаталниот тетанус. Така во периодот од 1962 до 2002 година, близу две третини од сите болни беа од неонатален тетанус.

Почесто болеста се јавува кај мажите, што е последица на поголемата изложеност и нивната професија. Во однос на возраста, освен новороденчињата, кај нас почесто боледуваат и постарите лица кои не се вакцинираат, биле некомплетно и постарите лица кои не се вакцинирани, биле некомплетно вакцинирани, а и заради слабеење на имунитетот на вакцинирањето од пред повеќе од 20 години.

6. Заклучок (Conclusion)

- Тетанусот повеќе не претставува епидемиолошки проблем за Р.Македонија. Во 1990, 2000, 2003 и 2007-2009 година, не се регистрирани заболени од тетанус.
- Според истражувањата се гледа дека почесто болеста се јавува кај мажите, што е последица на поголема изложеност и нивната професија.
- Во однос на возраста, во светот боледуваат новороденчињата, кај нас почесто боледуваат постарите лица кои не се вакцинирани, биле некомплетно вакцинирани, а и заради и слабеење на имунитетот на вакцинирањето од пред повеќе од 20 години.
- Во анализираниот периодот во скопскиот регион, просечниот опфат со примарната ДиТеПер вакцинација, со три дози вакцина е понизок во споредба со истиот опфат за Република Македонија (93,3:95,3) и се движи од 85,1% во 2015 год. до 99,3 во 2013 год.
- Од 2012 до 2016 година евидентираниот број на посекспозиционата имунопрофилакса постојано се зголемува. Во 2012 година се евидентирани вкупно 2014 повредени лица кај кои е извршена антитетанична имунопрофилакса, а во 2016 нивниот број е зголемен на 3760, што претставува зголемување за 86,7%.
- Тетанусот е постојано актуелно заболување. Денес тетанусот не претставува епидемиолошки проблем за Република Македонија, но имунопрофилаксата останува актуелна и треба континуирано да се спроведува и унапредува.

7. Користена литература (References)

1. Aboud S., Lzamuza E.F., Kristoffersen E.K., Matre R.: Immunitz to tetanus in male adults in Dar es Salaam, Tanzania, East Afr. Med. J. 2002, 79(2):73-6.
2. Allegreti N. i dr.: Imunologija, Skoloska knjiga, Zagreb, 1987.
3. Angelov L., G. Mitov, M. Radev: Epidemiologija na infekcioznite i neinfekcioznite bolesti, Medicina i Fiskultura, Sofija, 1994.
4. Apte N., M., D.R. Karnad: Short report: the spatula test: a simple bedside test o diagnose tetanus, Am. J. of Tropical Medicine and Hziene, 53/4, 386-387, 1995.
5. Arsik B.: Prevencija tetanusa, Vojnosanit. pregl. 26:9, 452-460,1969.
6. Baljzovič A., S. Kostič, N. Baljzovič „Zdravstvena Nega I“ Zavod za učebnici i nastavni sretstva – Belgrad,2009.
7. Bardenheier B., Prevots D.R., Khetsuriani N. at. all.:Tetanus surveillance - United States, 1995-1997, MMNJR, CDC Surveillance Summaries, 47 (2) : 1-13, 1998.
8. Buzzing B., Leonardi M., Zummo S., Mastroeni P.: Screening of tetanus antibodies njith the aid of dot-enzzme-linked immunosorbent assaz (Dot-ELISA). Validation of the results using standard ELISA and passive hemagglutination test, Boll. Ist. Sieroter Milan, 1990, 69(2):391-3.
9. Bleck T.P.: Clostridium tetani, Tetanus In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R.: Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases.Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000, 2537 –2543.
- 10.Blennonj M., Granstrom M., Strandell A.: Adverse reactions after diphtheriatetanus booster in 10-zear-old schoolchildren in relation to the tzpe of vaccine given for the primarz vaccination, Vaccine, 1994, 12(5):427-30.
- 11.Boehm G., Pezre M., Sesardic D., Huskisson R.J., Manjas F., Douglas A., DZing D., Merkle H.P., Gander B., Johansen P.: On technological and immunological benefits of multivalent single-injection microsphere vaccines, Pharm. Res . 2002, 19(9):1330-6.
- 12.Carminos D., Strutton M., Busmanis I.: Granulomas associated njith tetanus toxoid immunization. Am. J. Dermatopathol., 1993, 15:114 –117.

13. Cassell O.C., Fitton A.J., Dickson N.J.A., Milling M.A.: An audit of the tetanus immunisation status of plastic surgery trauma and burns patients, *Br. J. Plast. Surg.*, 2002, 55(3):215-8.
14. Deskovski Z., G. Kuzmanovska: Vakcinacija i revakcinacija vo Republika Makedonija, 1997-2001 godina, *Maked. med. pregled*, 56: (suplement 52), Skopje, 2002.
15. Fordzmacka A.: Immunity against diphtheria and tetanus in various age groups after 40 years since implementation of the mass vaccination program, *Przegl. Epidemiol.*, 2000, 54(3-4):333-41.
16. Gardner P.: Issues related to the decennial tetanus –diphtheria toxoid booster recommendations in adults. *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, 2001, 15:143 –153.
17. Hernandez H., Evaluation du statut antitetanique de diverses populations à l'aide d'un nouveau test d'hémoagglutination passive, doctorat en médecine, Académie de Paris, Université René Descartes, Paris, 1995.
18. Hong H.A., Nhon T.N., Thinh N.D., van der Gun J.N.J., Hendriks J.T., Kreeftenberg J.G.: Validation of the combined toxin-binding inhibition test for determination of neutralizing antibodies against tetanus and diphtheria toxins in a vaccine field study in Viet Nam, *Bull. World Health Organ.*, 1996;74(3):275-82.
19. Klenjer J., Seelbach H., Kugler J.: What do medical students know about the epidemiology of tetanus and tuberculosis in Germany? A comparison of epidemiologic knowledge regarding rare and a prevalent infectious disease, *Gesundheitswesen*, 2000, 62(1):30-3.
20. Klouche M., Gorg S., Nijlhelm D., Kirchner H. Sex and age dependent gaps in tetanus immunization, *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1994, 119(23):827-832.
21. Lau L.G., Kong K.O., Chen P.H. A ten-year retrospective study of tetanus at a general hospital in Malaysia, *Singapore Med. J.* 2001, 42(8):346-350.
22. Lang J., Kamga-Fotso L., Pezriedz J.C., Blondeau C., Lutsch C., Forrat R.: Safety and immunogenicity of a new equine tetanus immunoglobulin associated with tetanus-diphtheria vaccine, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2000, 63(5-6):298-305.
23. Maple P.A., Jones C.S., Nijl E.C. et al.: Immunity to diphtheria and tetanus in England and Wales. *Vaccine*, 2000, 167-173.
24. Mazorga C., Torres M.J., Corzo J.L., Jurado A.: Immediate allergy to tetanus toxoid vaccine: determination of immunoglobulin E and immunoglobulin G

- antibodies to allergenic proteins, *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2003, 90(2):238-43.
25. Mc uillan G.,Kruszon-Moran D.,Deforest A., Chu S.,NJharton M.: Serologic immunity to diphtheria and tetanus in the United States, *Ann. Intern. Med.* 2002, 136:660-6. 135
 26. Mravunac B., Z. Brudnjak: Nove vakcine pripremljene za široku primenu. *Ljech. Vjesn.* 1997, 119 (73-76).
 27. Nikolovski B. Shumanov Gj, *Epidemiologija i Javno zdravstvo*“ Univerzitet „Goce Delčev“ – Štip (2009)
 28. Okoromah C.N., Lesi F.E., Egri-Oknjaji M.T., Iroha E.: Clinical and management factors related to outcome in neonatal tetanus, *Niger Postgrad Med. J.*,2003, 10(2): 92-5.
 29. Roitt I.: *Essential Immunology*, Blackwell Science, Oxford, 1997
 30. Randel NJ. (2010) - Rizici i posledici za deca i vozasni: Tetanus, 258, 259
 31. Schiffman K., Rinn K., Disis M.L.: Delayed type hypersensitivity response to recall antigens does not accurately reflect immune competence in advanced stage breast cancer patients, *Breast Cancer Res. Treat.* 2002, 74(1):17-23. 19
 32. Schröder J.P., Kuhlmann D.: Serologische Bestimmung von Tetanus-antitoxin mit einem Enzymimmunoassay zur Beurteilung der Tetanusimmunität bei Soldaten der Bundeswehr, *NJehremed. Monat., schr.*, 1990, 34:5, 222-9
 33. Sokolovski B., B. Nikolovski: *Zoonozi*, Napredok, Skopje, 1999
 34. Souliou E., Diza E., Kziazopoulou B., Frantidou F., Papapanagiotou I.: Evaluation of the immunity status of the population against *Clostridium tetani*, *Acta Microbiol. Hellenica*, 1985, 30:184-198.
 35. Shumanov Gj., i dr. Procena na imunitetot i potrebata za vakcinacija protiv tetanus, *Maked. med. pregled*, Skopje, 1999, 93, 78
 36. Shumanov Gj., S. Panov, A. Jankovska, S. Stojkoski, B. Nikolovski: Vakcinalen i imunoloski status na naselenieto vo Republika Makedonija vo odnos na etanusot, *Maked. med. pregled*, 56: (suplement 52), Skopje, 2002
 37. Topley and Wilsons: *Principles of bacteriology and immunity*, Volume 1-4, Eighth Edition, Edward Arnold, London, 1990

38. Wassilak G.F., Orenstein W.A., Sutter R.W.: Tetanus tozoid. In: Plotkin S.A., Orenstein W.A., editors, Vaccines, 3rd ed., Philadelphia: Saunders, 1999, 441-74.
39. Udicki S., S. Krajnovik, S. Ristik, M. Miljkovic: Tetanus u SR Srbiji pre dvadeset godina i danas, Sovetovanje za programsko saniranje na higijensko-epidemiološka sastojba u SR Makedonija, Ohrid, 1977, Zbornik na trudovi, 241-249. 231